

1946

Docteur André BERGERON

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine

JANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

517

27 JUN 1946

RÉACTIONS SYNDROMIQUES INATTENDUES DU TUBERCULIN-TEST





FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

**RÉACTIONS SYNDROMIQUES
INATTENDUES DU TUBERCULIN-TEST**

par

ANDRÉ BERGERON

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

né le 2 Septembre 1915 à Anglards-de-Salers (Cantal)

Présentée et soutenue publiquement le 28 JUIN 1946

PRÉSIDENT :

Réactions Syndromiques inattendues du Tuberculin-Test

*Cette thèse a obtenu une médaille
d'argent accordée par le Conseil de la
Faculté de Médecine de l'Université de
Paris, séance du 11 juin 1947.*

A MON PERE

*Que ce travail, que je lui dédie, lui
apporte un petit réconfort dans sa pénible
maladie.*

A MA MERE

A MES FRERES

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Paul Harvier

Il a marqué notre formation médicale par la minutie de ses examens cliniques, clef des plus beaux diagnostics. Son exemple nous a montré l'enthousiasme et la bienveillance que nous devons garder dans l'exercice de notre dure profession.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, ajoutant un nouveau titre à notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur A. JACQUELIN

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a fait profiter de tant de
vues originales sur la médecine.*

A Monsieur le Docteur J. TURIAF

*Il a dirigé notre préparation à l'inter-
nat, a toujours été un guide sûr et ami-
cal et nous a prodigué ses conseils dans
la réalisation de ce travail.*

A Monsieur le Professeur CHABROL

Durant l'année d'internat passé dans son service, son enseignement séduisant et imagé, son esprit de synthèse, nous ont guidé dans la complexité des problèmes de l'hépatologie.

Qu'il soit assuré de notre respectueux et affectueux attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stages

1935-36	Monsieur le Professeur CARNOT
37	Monsieur le Professeur CUNEO
	Monsieur le Professeur OMBREDAME

Externat

1937-38	Monsieur le Professeur GREGOIRE (in memoriam)
1938-39	Monsieur le Professeur CARNOT
1939	Monsieur le Docteur HAGUENAU
1940-41	Monsieur le Professeur DONZELOT
1941-42	Monsieur le Docteur JANET

Internat

1942-43	Monsieur le Docteur AMEUILLE
1943	Monsieur le Docteur JANET
1943-44	Monsieur le Docteur DEGOS
1944	Monsieur le Docteur JACQUELIN
1944-45	Monsieur le Professeur HARVIER
1945-46	Monsieur le Professeur CHABROL

et de structures banales tantôt inflammatoire aigu de type congestif, oedémateux ou exsudatif, tantôt inflammatoire subaigu ou même chronique de type dégénératif et sclérosant. Allant de pair avec cette banalité, cette « atypie » des lésions telles que sous le microscope il est impossible d'en reconnaître la nature tuberculeuse, un deuxième fait se dégage : l'absence de bacilles de Koch et l'impossibilité d'inoculer les cobayes.

Dès lors la preuve de l'origine tuberculeuse de ces « syndromes » est d'ordre biologique. Elle peut être fournie par le test tuberculinique, ou injection sous-cutanée de faibles doses de tuberculine. Celle-ci détermine normalement, on le sait, une réaction locale au point d'injection, une réaction générale traduite par la fièvre avec malaise général et une réaction focale extériorisée par une réactivation de foyers tuberculeux authentiques : reprise des douleurs au niveau d'une tumeur blanche du genou par exemple. La réaction « syndronique » est l'homologue de la réaction focale vraie et a la même valeur ; elle intéresse, non plus un organe siège d'une forme classique de tuberculose, mais d'une de ces formes « atypiques » où les toxines et poisons bacillaires ont seul constitué la lésion sans intervention du bacille de Koch lui-même ; asthme, rhumatisme, tuberculose oculaire subissent une exacerbation ou une reprise sous l'influence de la pénétration d'une petite quantité de tuberculine dans l'organisme dénonçant ainsi leur véritable origine.

Pourtant ce travail ne va pas être consacré à une étude nouvelle du tuberculin-test, mais à une de ses plus curieuses et fécondes révélations, que nous décrivons sous le terme de « réactions syndromiques inattendues du tuberculin-test ». Elles consistent en l'apparition pour la

première fois chez un malade, jusque-là indemne, d'un de ces syndromes classés par notre maître Jacquelin dans le cadre des « tuberculoses atypiques », alors que l'injection de tuberculine avait été faite pour réactiver un syndrome voisin : première apparition asthme chez un rhumatisant, d'un rhumatisme chez un tuberculeux oculaire, etc...

Les observations rapportées ont été recueillies durant les six mois de notre internat passés à l'hôpital Necker dans le service de nos maîtres A. Jacquelin et J. Turiaf. Surtout la plupart nous ont été obligeamment communiquées par eux. Ils nous en ont fait comprendre l'intérêt doctrinal considérable : la spécificité du tuberculin-test s'en trouve renforcée ; l'explication logique de la genèse de tels faits montre l'importance des manifestations toxiques dans les méfaits causés par B. K.

Puisse la lecture de ces quelques pages convaincre de ces notions quelques hésitants, les inciter à recourir au tuberculin-test de temps à autre et à reconnaître la valeur de ses enseignements. Lorsqu'il est positif, la tuberculinothérapie maniée avec prudence leur donnera souvent la satisfaction d'améliorer et même de guérir de nombreux malades découragés par de multiples et infructueux essais thérapeutiques.

PREMIERE PARTIE

LE TUBERCULIN-TEST NORMAL

α) HISTORIQUE

La tuberculine, découverte par Koch, en 1890, suscita dès son application thérapeutique, de grands espoirs, et les bacillaires du monde entier accoururent à Berlin recevoir « cette lymphe des tuberculeux ». La déception vint vite et, après des essais quelquefois désastreux, beaucoup d'auteurs, du moins en France, l'abandonnèrent complètement.

Pourtant, en médecine vétérinaire, de nombreuses publications, dont celles de Guttman, Roecke et Schultz, Lydtin, en Allemagne ; de Bang et Salomonsen, au Danemark ; de Nocard, en France, continuaient à en souligner la valeur diagnostique et thérapeutique.

En 1906, von Pirquet décrit la cuti-réaction, manifestation fidèle de l'allergie, ne déterminant aucune réaction générale, dépourvue de tout danger de réactivation des lésions. Mantoux, plusieurs années plus tard, pense que l'intradermo-réaction comble certaines défaillances de la cuti et définit mieux le degré de l'allergie.

L'injection sous-cutanée de tuberculine, la sous-cutiréaction ou tuberculin-test, semble tomber dans l'oubli, car ses réactions générales et focales paraissent trop dangereuses. Pourtant, en Suisse et en Allemagne, et même certains phthisiologues français, dont Kuss, lui conservent des indications dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Mais ce n'est vraiment que dans le diagnostic du rhumatisme tuberculeux que le tuberculin-test acquiert une certaine expansion. En 1928, Bezançon et Jacquelin présentent à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, une observation capitale de laquelle nous aurons à plusieurs reprises à tirer des enseignements. Il s'agissait d'un ouvrier tourneur de vingt ans qui entra à l'hôpital Boucicaut, en 1924, où il fut suivi pendant une année. Il présentait une atteinte tuberculeuse aussi bien pulmonaire que rhumatismale.

En plus, ce jeune malade était affligé d'un iritis de même origine. Chaque poussée évolutive au niveau du poumon, où chaque hémoptysie déclenche une poussée sur les articulations avec prédominance aux genoux, qui deviennent chauds, rouges et même s'emplissent d'hydarthrose. L'iritis alterne avec les poussées rhumatismales. La sensibilité tuberculinique de ce sujet est extrême et l'injection de 1/100, puis 1/50, puis 1/30 de milligramme de tuberculine déclenche :

Une réaction focale traduite par l'exagération des crachats et par une hémoptysie qui fit interrompre les injections.

Une réaction syndromique articulaire : nouvelle poussée de polyarthrite ; et oculaire, reprise de l'iritis.

Le malade fut traité par collapsothérapie qui améliora l'état pulmonaire et guérit son rhumatisme.

En 1931, Bezançon, P.-P. Weil, J. Delarue et Oumanski font à la même société une nouvelle communication de thumatisme avec réaction focale positive, après injection de tuberculine et guérison par la tuberculinothérapie.

En 1932, nouveau cas de Bezançon, de Gennes, Etienne Bernard et Oumansky, avec réaction focale après injection de 1/10 de milligramme.

D'autres auteurs emploient concomittamment la sous-cutiréaction comme moyen de diagnostic.

En 1931, F. Puchulu en souligna la valeur dans les sept cas positifs de son expérimentation.

En 1932, G. de Chanaille la reconnaît aussi, à côté d'autres épreuves de laboratoire, dans le diagnostic du rhumatisme tuberculeux.

En 1932, Weissembach, F. Francon, Martineau et Perles publient un intéressant travail. Ils emploient l'allergine de Jousset en injections sous-cutanées de 1/10, 1/4, 1/2 puis 1 centimètre cube. Ils réclament, pour retenir la valeur diagnostique de la réaction focale, qu'elle soit nette avec douleur, tuméfaction et même hydarthrose, dans les vingt-quatre à quarante-huit heures ; les cas les plus caractéristiques étant ceux où la réaction générale et locale sont très atténuées.

L'intérêt de la méthode a été encore souligné par Laignel, Lavastine et Boquien, N. Berger et Ludwig, Jasienski.

Les dermatologues, de leur côté, ont eu recours au tuberculin-test. Déjà, en 1906, Milian publie un cas de pityriasis rubra pilaire, où une injection de 1/10 de milligramme de tuberculine détermine, à côté d'une réaction violente, une accentuation des lésions qui deviennent plus rouges et saillantes. Il pense que cette affection peut reconnaître comme étiologie la tuberculose, et remarque une nette amélioration par la mise en œuvre de la tuberculinothérapie.

En 1943, Milian rapporte un cas de lichen plan avec réaction focale intense et depuis le traitement par la tuberculine est couramment essayé dans cette affection.

Darier insiste aussi sur la valeur de la réaction focale dans le dépistage des tuberculoses cutanées et des tuberculides, du lichen scrofulosorum, en particulier.

En pathologie oculaire, la tuberculine a toujours, depuis sa découverte, tenu une place de choix dans les moyens de diagnostic et de traitement de maintes affections dont l'origine est difficile à déceler. En Allemagne surtout, dans les pays anglo-saxons aussi, en France même, les publications à ce sujet sont innombrables.

En Suisse, le P^r Cevey a fait un travail remarquable sur le tuberculin-test et la tuberculinothérapie qu'il a relaté dans son livre : *Pour guérir le tuberculeux*.

A Paris, c'est surtout A. Jacquelin qui s'est fait le promoteur de la méthode.

Depuis plus de quinze ans, il insiste dans son enseignement et ses publications, sur la valeur du tuberculin-test, véritable pierre angulaire de l'édification des « tuberculoses atypiques ». Avec ses différents élèves, surtout

avec J. Turiaf, il a ainsi montré la place importante de la tuberculose dans le rhumatisme, l'asthme, les rhino-trachéo bronchites à répétition, certaines cortico-pleurites. M^{me} Rottée, son interne, a publié, en 1939, une thèse où la technique, la valeur critique du tuberculin-test sont longuement et consciencieusement étudiées et à laquelle nous faisons de longs emprunts dans cette première partie de notre ouvrage.

b) TECHNIQUE

Elle est fort simple.

La tuberculine employée est sans importance. Il faut toujours employer la même pour pouvoir comparer les résultats. A l'exemple du P^r Cevey, de Lausanne, le Dr Jacquelin emploie l'alt-tuberculin de Koch, dont les réponses sont sûres.

Il faut se servir de dilutions faites extemporanément dans du sérum physiologique phéniqué. Partant de la tuberculine brute, on fait une solution à :

1/1.000 ou 1 cc. = 1 mgr.

1/100 ou 3/10 cc. = 3 mgrs

1/100 ou 5/10 de cc. = 5 mgrs

Il est donc recommandé d'avoir une seringue calibrée en 1/10 de cc.

L'injection est faite le matin, à jeun, la température prise toutes les deux heures. Le malade aura mangé légèrement la veille ; le jour de l'injection, il suivra un régime lacté et sera le plus possible au repos.

L'injection est franchement sous-cutanée après avoir aseptisé la peau à l'éther. Elle est faite à chaque fois, en un point différent, face externe du bras, cuisse... On peut recouvrir le point d'injection avec une parcelle de leucoplast, pour éviter toute perte de tuberculine.

D'une façon schématique on injecte :

le premier jour	1 milligramme
trois jours après	3 milligrammes
5 jours après	5 milligrammes

Il est évident que la progression de ces doses est variable. Chez un sujet ayant une tuberculose dont la réactivation peut être dangereuse (tuberculose oculaire, tuberculose pulmonaire peut être mal éteinte) il est recommandé de commencer par une dose plus faible. Puis on gradue la progression des doses suivant l'intensité des réactions locales et générales. Si à 5 milligrammes on n'a pas eu de réaction locale, il est inutile de continuer. l'affection n'est vraisemblablement pas d'origine tuberculeuse.

C) SYMPTOMATOLOGIE

L'injection sous-cutanée de tuberculine est suivie de trois sortes de réactions :

- une réaction générale ;
- une réaction locale ;
- une réaction focale.

1° *Réaction générale.* — Elle est très variable d'un sujet à l'autre tant par le groupement des manifestations qui la caractérisent que par leur violence et leur intensité.

Elle apparaît 6 à 10 heures après l'injection. Le signe essentiel en est la fièvre. Elle s'élève en principe vers 38°, parfois 39. Cette ascension dure 4 à 5 heures, puis elle redescend à la normale en moins de 24 heures, très rarement 48 heures. On ne peut tenir compte que d'une ascension de température de 5/10° de degré au minimum.

Cette poussée de température peut être absente et remplacée par les symptômes suivants ; presque toujours elle est accompagnée de signes déterminant un malaise général, courbatures pseudo-grippales, céphalée-sueurs, asthénie et même insomnie. Parfois existent certains signes viscéraux témoignant d'une fixation de la tuberculine, mais le plus souvent d'un effort d'élimination par l'organisme. C'est ainsi que l'on peut voir quelques signes digestifs et hépatiques : inappétences, nausées, vomissements, légère diarrhée et même un peu de subictère de conjonctives, ou quelques signes pulmonaires avec exsudation rhino-trachéo-bronchique.

Toujours cette réaction générale garde certains caractères essentiels qui sont :

- la soudaineté de son déclenchement ;
- la brièveté de sa durée, 6 à 12 heures ;
- sa bénignité avec absence de résidu.

Elle peut complètement manquer. Elle peut être très forte et gêner dans la progression des doses pour obtenir la réaction focale.

En elle-même, elle n'a aucune valeur diagnostic et ne peut renseigner que sur le degré d'allergie du sujet.

2° Réaction locale. — Elle est pratiquement constante. Plus ou moins intense, elle se manifeste le plus souvent par une rougeur avec léger gonflement et chaleur

au point d'injection ; ce n'est que dans ces cas rares que l'on voit un placard étendu, douloureux, prurigineux, parfois même avec quelques phlyctènes et réaction ganglionnaire de voisinage.

Elle non plus ne peut renseigner sur l'organe malade et n'interroge que l'allergie du sujet.

3° *Réaction focale.* — Elle fait tout l'intérêt du tuberculin-test. On a pu écrire en effet : la réaction locale indique que le malade est infecté par la tuberculose.

La réaction générale prouve la virulence du bacille de Koch.

La réaction focale indique le siège de l'infection.

Elle consiste en une exacerbation des signes présentés par le malade ou une réapparition de ceux-ci après guérison.

Pour avoir de la valeur, il faut certaines conditions :

1° Qu'elle se produise dans les mêmes délais que la réaction locale et générale, c'est-à-dire 6 à 10 heures après l'injection ;

2° Qu'elle soit nette et franche.

Elle a donc les mêmes caractères de soudaineté et de brièveté que la réaction générale.

Ses manifestations sont par définition fonction des symptômes qu'accuse le malade spontanément.

Mais schématiquement il faut savoir qu'il y a lieu de distinguer deux ordres de faits :

a) *La réaction focale proprement dite.* — Elle se produit lorsque l'injection de tuberculine interroge un organe siège d'une forme classique de tuberculose où l'examen

microscopique dévoile des B.K. : par exemple, exacerbation des douleurs d'un mal de Pott, d'une salpingite tuberculeuse. Il est aisé de comprendre que l'expérimentation portant sur un tel foyer doit être très prudente. Il faut injecter des doses très faibles de tuberculine de peur d'avoir des résultats probants mais difficiles à maîtriser dans leurs conséquences. Il en ressort une notion évidente que nous tenons à souligner dès maintenant le tuberculin-test est contre-indiqué dans les tuberculoses évolutives ou hémoptoïques. Il doit être réservé aux tuberculoses atténuées, non évolutives, où le diagnostic est difficile à établir par les moyens habituels : clinique, radiographies ou examen des crachats.

b) *La réaction syndromique.* — Elle est faite d'une exacerbation ou d'une réapparition des signes présentés par le malade, comme toute réaction focale. Mais ici, il ne s'agit pas d'une forme classique de tuberculose. C'est un de ces syndromes relevant d'une origine bacillaire à distance sans présence de B.K. dans les lésions, par imprégnation « toxinique », en somme un foyer de « tuberculose atypique ».

Reprenons l'exemple de tout à l'heure pour schématiser les idées concernant ce jeune malade porteur d'une tuberculose pulmonaire et d'un rhumatisme. L'injection de tuberculine déclencha une poussée pulmonaire avec hémoptysie : c'est la réaction focale vraie, et une poussée de rhumatisme : c'est la réaction syndromique.

On conçoit immédiatement l'intérêt de cette réaction syndromique puisqu'ici les autres moyens d'investigation sont en défaut pour faire le diagnostic de tuberculose. Ces dernières années, de nombreux auteurs insistent sur la valeur d'autres moyens de laboratoire : vitesse de sédimentation des hématies, vernes résorcine ; taux de l'haptoglobuline.

Ces moyens sont d'un grand intérêt pour montrer le degré d'évolutivité d'une affection. Au point de vue étiologique, ils dénoncent l'origine infectieuse, mais sans mettre une étiquette. Aucun ne saurait remplacer le « tuberculin-test » qui lui fait la preuve de la tuberculose à condition que l'on interprète bien la réaction syndromique et que l'on exige des réactions franches. Dans le rhumatisme par exemple, où l'erreur est la plus facile, il faut exiger des manifestations objectives : douleurs, gonflement, chaleur et même hydarthrose dans les articulations atteintes, ou les articulations voisines. S'il n'y a que des manifestations fonctionnelles, il faut que la douleur tranche nettement sur les douleurs habituelles du malade et s'inscrive dans l'orbe de la réaction tuberculinique. Une crise d'asthme, une poussée oculaire sont plus faciles à interpréter.

Bref, on voit combien est précieux dans bien des cas le tuberculin-test pour établir l'étiologie d'un syndrome. Facile à pratiquer, sans danger pour le malade, tous les praticiens peuvent y recourir. Ils en comprendront d'autant mieux l'intérêt et seront convaincus de sa spécificité qu'ils auront parcouru les observations qui vont suivre.

DEUXIEME PARTIE

EXPOSE DES REACTIONS SYNDROMIQUES INATTENDUES

La valeur du tuberculin-test va être souligné par l'exposé des faits ci-après. Ils concernent des réactions syndromiques mais bien particulières. Chez un malade atteint d'une affection bacillaire, l'injection de tuberculine peut faire apparaître pour la première fois, chez un malade, jusque-là indemne, un syndrome voisin de celui étudié et qui rentre comme lui dans le cadre de ces « tuberculoses atypiques ».

Ce sont des faits rares mais dont la portée pathogénique nous a parue intéressante.

A) PREMIER GROUPE DE FAITS

Voici sept observations d'apparition, pour la première fois, d'asthme après tuberculin-test.

Elles démontrent clairement la responsabilité de l'injection de tuberculine dans le déclenchement de l'asthme chez des sujets atteints de rhumatisme, d'irido-cyclite et de séquelles de pleurésie tuberculeuse, mais indemne jusque-là d'asthme et d'équivalents asthmatiques.

Elles indiquent que la tuberculine provoque suivant le cas, soit un paroxysme dyspnéique : une crise d'asthme vraie, authentique et pure, soit une poussée de trachéo-bronchite, soit un accès de toux spasmodique, soit une rhinite. Tous les syndromes d'étage, nasal, laryngé, trachéo-bronchique et bronchiolique vont être décrits. On ne peut parler de coexistence fortuite, vue la multiplicité des faits. C'est bien dans « l'orbe de la réaction tuberculinique » que l'explosion asthmatique s'est produite parallèlement à la recrudescence du syndrome pulmonaire ou extrapulmonaire interrogé, à la manière d'une manifestation différente, mais relevant d'une même perturbation.

Les six premières observations sont empruntées à Jacquelin et Turiaf qui les ont déjà publiées dans « Les Bulletins et Mémoires de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris ».

OBSERVATION I

Madame Tro..., trente-neuf ans, infirmière.

La maladie débute en janvier 1941 par une violente poussée de rhumatisme polyarticulaire à prédominance vertébrale avec fièvre permanente à 38°, 38°5, transpirations, amaigrissement, qui obligent à un repos à la chambre de trois mois. En novembre 1940, après une sédation de quelques mois du rhumatisme, nouvelle poussée de polyarthrite qui affecte à la fois la colonne vertébrale, notamment la cervicale et la lombaire, les épaules, les coudes, les genoux, accompagnée de fièvre à 38°5, 39°. La malade est hospitalisée à ce moment dans notre service de l'hôpital Necker. L'examen révèle un état général assez bien conservé, sans tare pulmonaire, ni radiologiquement appréciable, sans bacille de Koch dans les crachats. Le reste de l'examen systématique est également négatif, il n'y a ni poussées de R. A. A. dans le jeune âge, ni passé de gonococcie, ni antécédents d'asthme ou de ses équivalents. Devant l'échec du traitement par le salicylate de soude à hautes doses, nous pratiquons un tuberculin-test qui s'avère nettement positif par les réactions locale, générale et

articulaire qu'il déclenche. Les deux premières injections de 1 et de 3 milligrammes se bornent à cette triple réponse, mais la troisième injection de 5 milligrammes provoque, vers la quinzième heure qui la suit, une violente crise d'asthme qui dure deux heures et disparaît spontanément. L'injection de tuberculine est renouvelée quatre jours plus tard et, accompagnant l'explosion des réactions articulaire et générale, une nouvelle crise d'asthme identique à la première éclate à nouveau. C'est une crise d'asthme typique. Dans l'expectoration rare qui en marque le terme, il existe de nombreuses cellules éosinophiles. La poursuite du traitement par la tuberculine en revenant à des doses plus faibles et qu'on injecte dès lors à intervalles plus éloignés, la mise en place d'un vésicatoire à demeure à la face externe de la cuisse, l'administration de cholagogues et de cholérétiques, atténuent la violence des réactions locale et générale. Quant à l'asthme, il ne s'est jamais reproduit depuis. Actuellement, plus de trois ans après le début des premières manifestations, la guérison du rhumatisme s'est maintenue au terme d'un traitement qui a duré six mois.

En résumé, première apparition de crise d'asthme déclenchée par le traitement tuberculinique chez une malade atteinte de rhumatisme tuberculeux.

OBSERVATION II

Mme Ver..., quarante-neuf ans, sans profession.

Est hospitalisée dans notre service le 11 juin 1942. Elle nous a été adressée par notre collègue, le Docteur Lenègre. C'est une femme affligée d'une maladie de Raynaud ayant débuté à l'âge de vingt-cinq ans et qui a abouti à des zones de nécroses étendues des extrémités des doigts ; mais surtout elle est affectée d'une symphyse pleurale étendue de l'hémithorax droit, qui se traduit sur le cliché radiographique par une opacité homogène qui comble tout le sinus costodiaphragmatique de ce côté et une grisaille accentuée et homogène du tiers inférieur de l'hémithorax. C'est la séquelle, semble-t-il, d'une pleurésie séro-fibrineuse, qui est survenue à l'âge de vingt-neuf ans. Cependant, la malade ne crache pas et les bacilloscopies de l'expectoration prélevée par tubage gastrique se sont constamment avérées négatives. Deux autres syndromes accompagnent cette séquelle pulmonaire : un rhumatisme à tendance ankylosante de l'épaule droite, douloureuse mais sans expression radiologique, qui s'est développée à partir de janvier 1942 et une pigmentation généralisée de la peau

et des muqueuses du type addisonien mais non accompagnée d'hypotension artérielle ni du syndrome humoral habituel à la maladie d'Addison. L'état général de cette malade est dans l'ensemble médiocre, elle est amaigrie, asthénisée, sa température se maintient constamment entre 37°5 et 38°. Dans les antécédents de cette malade, l'interrogatoire ne révèle aucun épisode asthmatique, aucun équivalent ni parenté morbide de l'asthme. Une première injection de 0 millig. 5 de tuberculine provoque une réaction focale articulaire franche, une réaction générale très modérée, une réaction locale légère. L'injection de 1 millig. 5 est suivie des mêmes manifestations focale, générale et scapulaire droite. L'injection de 2 milligrammes déclenche dans la nuit qui la suit, en même temps que les habituelles réactions articulaire et fébrile, une violente crise d'asthme qui dure deux heures environ et disparaît spontanément. Quatre jours plus tard, une injection de 3 milligrammes de tuberculine entraîne une nouvelle crise d'asthme, à la même heure et dans les mêmes circonstances. Nous ne poursuivons pas le traitement chez cette malade en raison de la fatigue et des violentes réactions que déclenchent les injections de tuberculine.

En résumé, première crise d'asthme déclenchée par les injections de tuberculine chez une malade affectée de symphyse pleurale de la base droite et d'un rhumatisme tuberculeux de l'épaule droite

OBSERVATION III

M. Bour..., trente-neuf ans, conducteur d'automobiles.

Se présente à notre consultation de l'hôpital Necker, le 5 juin 1943, pour un rhumatisme subaigu qui affecte les genoux et qui dure depuis six mois. L'état général du malade est excellent. L'examen somatique entièrement négatif, mais dans ses antécédents on trouve une pleurésie droite en 1925. La radiographie du thorax ne révèle aucune image anormale des champs pleuropulmonaires. En 1926, en 1930, et 1938, le malade s'est plaint d'épisodes de poly-arthrite qui duraient quelques jours, sans fièvre accompagnatrice, et cédaient sous l'action du traitement salicylé. Dans l'intervalle de ces poussées le jeu des articulations était absolument normal. Au cœur il n'y a aucun souffle, une gonococcie contractée en 1926 est guérie depuis fort longtemps et 'a gono-réaction est négative. Aux genoux, il existe un gonflement modéré des deux articulations; un léger épaissement de la synoviale, une légère limitation des mouvements dans les positions extrêmes, mais pas de points douloureux, osseux, pas d'adénopathie inguinale.

Le 5 juin, l'injection sous-cutanée de 3 milligrammes de tuberculine provoque des réactions locale et générale modérées, pas de réaction locale sur les genoux.

Le 9 juin, l'injection de 5 milligrammes de tuberculine produit les mêmes effets.

Le 16 juin, la dose de 7 milligrammes entraîne, outre les réactions locale et générale habituelles, une réaction locale franche avec douleur et gonflements des genoux. La même dose est répétée le 23 juin à midi. A huit heures du soir ce malade, qui n'avait jamais présenté aucune manifestation dyspnéique dans son passé, aucun équivalent asthmatique, est pris brusquement d'une violente crise d'asthme qui dure une demi-heure et qui cesse spontanément. Les réactions focale et générale ne se déclenchent que dans la nuit sans s'accompagner de nouvelle crise d'asthme. Une semaine plus tard, c'est dix heures après l'injection de tuberculine qu'explose la crise d'asthme qui dure cette fois dix heures. C'est un asthme sec et devant l'impossibilité où nous nous trouvons de pratiquer la recherche des éosinophiles dans l'expectoration, nous prescrivons au malade des doses réfractées d'éphédrine dont nous pouvons constater la remarquable action empêchante vis-à-vis de la crise d'asthme que devait déclencher l'injection de tuberculine. D'ailleurs, la mise en œuvre du traitement habituel de ces états : diminution et espacement des doses de tuberculine injectée, médication cholérétique et cholagogue aboutissent à la rapide suppression de l'asthme et à la guérison en trois mois du rhumatisme, guérison qui se maintient depuis un an.

En résumé, première crise d'asthme déclenchée par une injection de tuberculine chez un malade atteint de rhumatisme chronique tuberculeux des genoux.

OBSERVATION IV

Mme Rue..., cinquante-six ans, sans profession.

Se présente à notre consultation le 18 septembre 1943, envoyée par le Docteur Sicot. Elle est atteinte d'un rhumatisme psoriasique polyartculaire et déformant qui a débuté en 1937 avec la ménopause. Dans les antécédents de la malade, on retrouve la notion de fréquentes poussées d'entéro-colite, mais aucun épisode pulmonaire, aucun antécédent avéré de tuberculose et surtout aucune manifestation rappelant l'asthme ni de près, ni de loin. L'injection de un milligramme de tuberculine entraîne une réaction locale franche, pas de réaction générale et une réaction focale articu-

laire modérée. Une semaine plus tard, l'injection de 3 milligrammes est suivie, dans les douze heures, d'une crise de toux paroxysmique et d'oppression avec sifflements thoraciques en même temps que se développent de vives réactions articulaires douloureuses, mais la réaction fébrile reste nulle. Cette crise de toux paroxysmique disparaît spontanément en deux heures environ. Deux autres injections de 2 milligrammes, pratiquées à huit jours d'intervalle, déclenchent les mêmes phénomènes. Le traitement tuberculinique est néanmoins poursuivi, associé à la mise en place d'un vésicatoire à demeure et à l'administration de cholérétiques et cholagogues. Les accès de toux paroxysmiques ne se reproduisent pas. Les réactions focales s'atténuent et l'amélioration du rhumatisme se dessine un mois après le début du traitement sans que le psoriasis s'en trouve modifié.

En résumé, première apparition d'accès de toux spasmodique sous l'influence de l'injection de tuberculine chez une malade atteinte de rhumatisme psoriasique.

OBSERVATION V

M. Xav..., cinquante-six ans, médecin.

Se présente pour la première fois à notre consultation en juin 1941, envoyé par le Docteur Fonbeur, pour une iridocyclite bilatérale dont les poussées très nombreuses, récidivant depuis dix ans, ont entraîné une diminution considérable de l'acuité visuelle. Dans les antécédents personnels, on retrouve des adénopathies cervicales tuberculeuses de l'enfance dont on reconnaît encore les cicatrices de fistulisation, des poussées de rhino-trachéo-bronchite à répétition, mais jamais d'asthme. Des accès de rhumatisme polyarticulaire et une sciatique gauche rebelle ont entraîné, il y a dix ans, le diagnostic d'iritis rhumatismal. Le traitement salicylé et, plus tard, le traitement antisypilitique, qui ont été longtemps appliqués, n'ont pas empêché l'aggravation progressive des lésions oculaires. Un frère de ce malade est atteint de tuberculose rénale. A l'examen, l'appareil pleuro-pulmonaire est cliniquement radiologiquement en parfait état. Le malade n'a jamais présenté d'asthme. On ne révèle aucune tare cardio-vasculaire, rénale ou nerveuse.

Le 5 juin, l'injection de 0 milligr. 5 de tuberculine à 10 heures du matin, provoque dix-huit heures plus tard, une violente crise de trachéo-bronchite spasmodique avec toux quinteuse, sifflement dans le thorax, que le malade perçoit nettement. La crise se termine par l'émission de quelques crachats perlés. Elle a duré

une heure et en même temps se sont manifestées de vives douleurs oculaires, des douleurs articulaires aux genoux et aux tibio-tarsiennes, un réveil de l'ancienne sciatique. Ces troubles ne disparaissent qu'au bout de douze heures.

Le 9 juin, l'injection de 6/10 de milligrammes de tuberculine provoque, douze heures plus tard, une crise d'asthme typique avec dyspnée intense qui se termine par une expectoration assez abondante dans laquelle il existe de nombreux éosinophiles. Cette crise a duré trois heures et a cessé sous l'influence d'une injection d'Evatmine. Le lendemain, le malade est examiné par l'un de nous. Il est encore légèrement oppressé. L'auscultation du thorax révèle des râles ronflants, la radioscopie, une hyperclarté des champs pulmonaires et un abaissement du diaphragme. La réaction focale est fort nette. La tuberculinothérapie est instituée à des doses très faibles et très espacées et sous la protection d'un vésicatoire à demeure. Elle est poursuivie pendant huit mois. Elle supprime les poussées d'iritis, amène une amélioration de l'acuité visuelle. L'asthme et le rhumatisme n'ont jamais récidivé depuis les deux crises qui ont marqué le début du traitement.

En résumé : première crise d'asthme déclenchée par l'injection de tuberculine chez un malade atteint d'iridocyclite bacillaire

OBSERVATION VI

Mme Del..., trente-trois ans, ménagère.

Est admise dans notre service le 6 août 1941, pour une pleurésie séro-fibrineuse lymphocytaire qui a débuté quelques jours plus tôt. C'est une pleurésie du côté gauche, absolument banale et qui va évoluer en trois mois vers la guérison. Cependant, la convalescence est difficile, la malade demeure asthénisée, légèrement fébricitante. En novembre 1941, il s'est constitué une psychopleurite résiduelle qui affecte la totalité du sinus costo-diaphragmatique gauche. Dans les antécédents de cette malade on retrouve un épisode de pleurite douze ans plus tôt et en mai 1941, un épisode pleuro-pulmonaire aigu, caractérisé par un point de côté thoracique gauche et de la fièvre, probablement prélude de la pleurésie qui devait se développer deux mois plus tard.

Le 13 décembre 1941, une injection sous-cutanée de 1 milligramme de tuberculine pratiquée vers midi, déclenche à minuit une violente crise d'asthme. Le 17 décembre, l'injection de 1 milligramme 5, de tuberculine, entraîne une nouvelle crise d'asthme dans la nuit qui suit, et ainsi à cinq reprises, chaque injection de

tuberculine est suivie douze à quinze heures après d'une crise d'asthme. On abandonne alors celles-ci d'autant qu'elles ne provoquent aucune amélioration de l'état général. La réalité de l'asthme est vérifiée par l'éosinophilie sanguine à 8 p. 100, mais dans les rares crachats qu'on a pu prélever par tubage gastrique, on n'a jamais trouvé ni bacilles de Koch, ni éosinophiles.

L'étude détaillée des antécédents de cette malade n'a permis d'y déceler aucune manifestation rappelant ni l'asthme, ni ses équivalents, ni ses parents morbides.

En résumé, première crise d'asthme provoquée par l'injection sous-cutanée de tuberculine chez une convalescente de pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse.

OBSERVATION VII

Recueillie par M. Turiaf à la consultation de l'hôpital Bichat.
Mme Ma..., cinquante ans.

A depuis deux ans des lésions au niveau des deux membres inférieurs à type de tuberculides papulo-nécrotiques avec rechute en hiver et guérison partielle en été.

Depuis un an, un rhumatisme subaigu est apparu avec douleurs sourdes dans les genoux, coudes, épaules n'ayant jamais disparu depuis son installation et évoluant par poussées. Elle est en plus sujette aux engelures. Elle n'a pas le moindre souvenir de crise d'asthme ni de dyspnée quelconque et ses déplacements à la campagne n'ont jamais été l'occasion de rhume des foins.

En 1924, elle eut une pleurésie qui a laissé une petite séquelle à la radiographie, par ailleurs complètement normale.

Cholestérol	1 gr. 90
Vernes Resorcine	45

La vitesse de sédimentation des hématies est accélérée.

Le 28 mars 1946, un tuberculin-test pratiqué à la dose de 1 milligramme, donne une réponse articulaire positive avec reprise des douleurs plus violentes aux genoux, tandis que les éléments cutanés des jambes subissent des modifications fluxionnaires.

L'injection de 3 milligrammes le 11 avril, confirme ces résultats. Le 18 avril, l'injection de 5 milligrammes fait apparaître une crise dyspnéique à type asthmatique très nette en même temps qu'elle déclenche des quintes de toux et une rhinite importante. La crise d'asthme a duré quelques heures, la rhinite a mis plusieurs jours à se calmer et à être redéclenchée par une injection ultérieure de tuberculine.

En résumé, chez notre malade atteinte de rhumatisme bacillaire et d'éléments cutanés des jambes à type de tuberculides papulo-nécrotiques, nous avons déclenché un asthme et une rhinite indiscutables par l'injection de tuberculine.

B) DEUXIEME GROUPE DE FAITS

Voici 3 observations d'apparition pour la première fois chez un malade de rhumatisme après tuberculin-test.

Voici trois cas schématiques où le tuberculin-test avait été pratiqué pour une tuberculose oculaire que nos trois malades présentaient depuis de longues années.

Toutes les trois étaient jusque-là indemnes de rhumatisme. Chaque fois la réaction articulaire fut nette et la responsabilité de la tuberculine ne peut être mise en doute car son apparition est contemporaine de la réaction générale.

OBSERVATION I

Mme Le Ma..., trente-cinq ans.

Est envoyée à l'hôpital Necker le 27 octobre 1945, pour une iridochroïdite bilatérale. C'est l'œil gauche qui a commencé il y a 15 ans, d'une façon subite. A ce moment la malade avait une atteinte pulmonaire qui nécessita un long séjour en sanatorium. En 1936, l'œil gauche est à peu près perdu, il y a une légère poussée à droite ; on la traite par le cyanure de mercure, et de 1936 à 1945, il y a stabilisation de l'œil droit. Mais cet œil rechute en septembre 1945. On refait 18 cyanures qui restent sans aucun résultat et à son arrivée à la consultation du Docteur Jacquelin, la malade présente à droite une vision de 1/10 après correction, synéchies iriennes bloquant complètement la pupille, vitré trou, ble, fond œil difficile visible, mais semblant normal. Dans l'ensemble, conclut l'ophtalmologiste, œil calme venant de terminer une poussée d'irido-chroïdite. L'œil gauche est fonctionnellement perdu. Aucune perception lumineuse, pupille immobile, cataracte chroïdienne.

L'état général est bon. La radio du poumon montre des ganglions dans les 2 hiles, une coupole droite diaphragmatique un peu irrégulière, des nodules opaques dans les deux champs pulmonaires plus importants à la base droite.

L'injection de 1 et de 2 milligrammes de tuberculine donnent lieu à une réaction générale assez marquée avec fièvre à 38°5, mais n'a pas de réaction focale.

Le 7 novembre, avec 4 milligrammes de tuberculine on assiste quelques heures plus tard à une réaction focale au niveau de l'œil droit, mais surtout une réaction articulaire inattendue : les articulations deviennent douloureuses ; les deux genoux sont rouges, chauds, difficiles à plier et même augmentent de volume. Il s'agit donc de phénomènes différents d'une simple arthralgie accompagnant une réaction générale marquée. La résolution a lieu en quelques heures.

Ajoutons d'ailleurs que cette réaction articulaire s'est reproduite lors de la tuberculinothérapie ; avec 4 milligrammes le 19 janvier 1946, la malade a de nouveau souffert de ses genoux et cette fois sans réaction générale. L'injection de 8 milligrammes de tuberculine a déclenché une autre poussée articulaire.

L'état oculaire est en ce moment en nette amélioration.

En résumé : chez une malade atteinte d'iridochoroïdite, l'injection sous-cutanée de tuberculine a fait apparaître trois fois un syndrome rhumatismal polyarticulaire, d'une durée courte, comparable en tous points à la reprise d'un rhumatisme bacillaire sous l'effet de la tuberculine.

OBSERVATION II

Une jeune sœur B...

Présente une atteinte oculaire qui a débuté en 1932, par l'œil droit. Plusieurs séries de cyanure ont été faites sans succès. On a même entrepris un traitement par l'antigène néthylique qui a amené une rétrocession pendant de longues années. Mais en 1944, il y a rechute de l'œil droit et prise de l'œil gauche.

Cette jeune sœur a des antécédents bacillaires : pleurésie séro-fibrineuse à gauche à 16 ans, puis à droite à 20 ans. La radio pulmonaire objective quelques séquelles de ces pleurésies mais ne montre aucune lésion parenchymateuse ; l'état général est excellent, pourtant les règles sont arrêtées depuis un an.

En l'absence de tuberculose évolutive on pratique une injection sous-cutanée de 1/10 de milligramme qui extériorise une réaction locale moyenne, une réaction générale plutôt marquée ; trois semaines plus tard, le 27 septembre 1944, 3/10 de milligrammes font réagir l'œil mais surtout déclenchent un syndrome rhumatismal avec douleurs dans les deux coudes et les poignets. Les genoux deviennent gros et douloureux. La rétrocession a lieu en quelques heures.

Quelques jours plus tard, 6/10 de milligrammes font réparaître ces phénomènes articulaires alors que la réaction générale était peu marquée.

A partir de ce moment, on note une disparition du syndrome articulaire dans la poursuite de la tuberculinothérapie qui a amené actuellement une amélioration remarquable des troubles oculaires.

En résumé : chez une malade atteinte de tuberculose oculaire, apparition à deux reprises d'un rhumatisme net lors de l'injection de 3/10 et 6/10 de milligrammes de tuberculine, d'une durée de quelques heures.

OBSERVATION III

Publiée par les Docteurs Jacquelin et Turiaf dans la « Revue du Rhumatisme » juin 1944.

Sœur Ma..., quarante-neuf ans.

Nous est adressée pour une irido-cyclite dont les antécédents d'adénite et de pleurite avaient fait soupçonner, après échec des médications spécifiques, la nature bacillaire. Elle n'avait jamais souffert de rhumatisme. Or, sous l'influence d'une injection d'un demi-milligramme de tuberculine et à différentes reprises par la suite au cours des premières doses de la tuberculinothérapie, celle-ci accusa le soir et le lendemain des injections coïncidant avec une réaction focale oculaire, une poussée de polyarthrite douloureuse intéressant les genoux et les tibio-tarsiennes qui deviennent rouges, chauds et légèrement œdématisés.

C) TROISIEME GROUPE DE FAITS

Premier accès de Kerato conjonctivite phlycténulaire à la suite d'une injection de tuberculine.

Observation des Docteurs Jacquelin, Turiaf et Durand.

C'est une jeune fille de vingt-quatre ans, mécanographe, qui a été adressée à leur consultation pour des troubles de l'état général : asthénie et amaigrissement de 6 à 7 kilogrammes en quelques mois.

L'enquête étiologique révèle depuis plusieurs mois des contacts répétés avec un cousin porteur depuis plus de deux ans d'une tuberculose pulmonaire pour laquelle il refuse un pneumothorax. L'amaigrissement remonte à six mois et l'asthénie est si intense qu'elle a obligé à plusieurs reprises l'interruption du travail. Il y a deux mois est même survenu un épisode étiqueté : grippe sans fièvre, mais avec toux répétée, expectoration grasse et même un jour hémoptoïque. La radioscopie du poumon n'a rien montré à ce moment.

Bref, tout oriente vers le début d'une tuberculose pulmonaire et même peut-être une primo-infection à cause de cette notion de contagies récents chez cette jeune personne d'origine campagnarde. L'examen clinique ne donne aucun argument car elle n'a jamais eu de cuti-réaction antérieure, mais la radio pulmonaire permet d'écarter cette hypothèse : il existe en effet 7 à 8 nodules calcifiés échelonnés sur deux espaces intercostaux avec un nodule plus gros parahilaire du côté droit très opaque et lui aussi calcifié, qui ne laissent aucun doute sur l'ancienneté de la première agression bacillaire.

On s'oriente alors vers un de ces syndromes de « toxémie bacillaire » magistralement décrite par Burnand et on pratique une injection de 1 milligramme de tuberculine. A la suite de cette injection, un mouvement fébrile transitoire à 38 se dessine et une induration nette apparaît au point d'injection. Mais, fait plus intéressant, il se produit le lendemain une réaction oculaire droite. Cette malade revue le troisième jour est envoyée au Docteur Morax, avec une relation des circonstances d'apparition et il répond : « Kerato-conjonctivite phlycténulaire d'origine tuberculinique ». Elle s'efface en quelques jours sans séquelles, gardant le caractère résolutif de toutes les réactions syndromiques.

En résumé : chez une malade dont la primo-infection est déjà lointaine et qui présente vraisemblablement un syndrome de Burnand, l'injection de tuberculine a fait apparaître expérimentalement une kérato-conjonctivite phlycténulaire de résolution rapide.

D) QUATRIEME GROUPE DE FAITS

Les trois observations qui vont suivre ont trait à des faits plus complexes mais dont l'intérêt n'en est que plus grand : En effet, ce n'est pas seulement une réaction syndromique inattendue mais plusieurs que l'on observe chez le même malade. Le premier malade atteint d'un rhumatisme bacillaire prédominant à la hanche voit se déclencher chez lui, à la suite d'injections à doses croissantes de tuberculine, un accès d'asthme et une poussée oculaire. Le deuxième malade qui présente une uvéite tuberculeuse assiste à l'apparition d'une poussée rhumatismale et une crise d'asthme, tandis que le troisième, affligé lui aussi d'une tuberculose oculaire, extériorise un rhumatisme et deux poussées d'eczéma.

Le rôle déclenchant de la tuberculine ne semble pas niable et la spécificité de son action s'en trouve renforcée.

OBSERVATION I (Dr TURIAF)

M. M..., cinquante-huit ans.,

Consulte à la polyclinique de Bichat pour douleurs de la hanche gauche. Depuis 1936, ce malade souffre de ses articulations, hanches, coudes, genoux. Ce rhumatisme au début évoluait par poussées de un mois environ avec une petite dénivellation thermique à 38, survenant surtout aux changements de saisons. Entre les crises, les articulations conservent leur souplesse. Cependant en 1939, une crise plus violente a laissé des douleurs et une limitation des mouvements de la hanche gauche.

Dans ses antécédents, on retrouve des phénomènes oculaires. Il a depuis l'âge de vingt ans une opacification de la cornée droite avec de temps en temps des poussées douloureuses qui se sont calmées depuis 1936. L'ophtalmologiste de Bichat consulté trouve : iritis de l'œil droit avec synéchies postérieures monstrueuses qui ont nécessité une iridectomie en 1918. Il existe une cataracte pathologique consécutive à l'iritis dont « l'étiologie tuberculeuse est possible ». L'œil gauche est normal.

On note de plus une poussée d'albuminurie à quinze ans, transitoire d'étiologie inconnue et depuis 5 à 6 ans un petit essoufflement à l'effort, surtout en temps humide. Tous les hivers le malade a des bronchites. Il n'y a rien qui rappelle un asthme vrai ; l'examen pulmonaire fait entendre des ronchus dans les deux champs pulmonaires. La radio du poumon montre de la sclérose s'échappant des deux hiles et ayant vraisemblablement retenti sur le cœur où la tension artérielle est à 20 — 13, avec clangor du 2^e bruit, toutes constatations qui expliquent facilement la légère dyspnée.

La vitesse de sédimentation des hématies est accélérée.

Le cholestérol : 1 gr. 25

Vernes résorcine : 17

L'injection de 1 milligramme de tuberculine faite le 7 février 1946, permet de noter une réaction locale intense, avec réaction générale assez marquée, surtout l'apparition d'une première réaction syndromique inattendue. La nuit suivante, le malade présente une crise d'asthme, avec essoufflement intense, durant quelques heures et s'accompagnant d'un écoulement nasal et lacrymal. Jamais le malade n'a auparavant eu une dyspnée de cet ordre ; il l'a distingue bien de son essoufflement antérieur survenant seulement à l'effort.

Le 15 février : 5 milligrammes de tuberculine déterminent à côté d'une réaction locale nette, une reprise de la première réaction locale qui redevient rouge, chaude et douloureuse « réaction locale » de retour sur l'intérêt de laquelle nous revenons.

Il y a récidence de la crise d'asthme qui dure plus longtemps une grande partie de la nuit, et qui s'accompagne comme la première fois, d'un écoulement nasal et lacrymal.

Mais il apparaît un troisième fait intéressant, il y a réponse oculaire à la tuberculine avec injection conjonctivale, vue voilée à gauche, tous phénomènes vite résolutifs et qu'il est courant d'observer dans les réactivations par la tuberculine de lésions bacillaires.

Le 21 février : une nouvelle injection de tuberculine ne réveille que très peu l'asthme, la réaction oculaire est minime ; par contre, on assiste à la réaction focale cherchée au début : poussée rhumatismale avec surtout douleurs plus intense à la hanche gauche.

Les trois réponses au niveau hanche, œil et poumon se sont trouvés groupés à deux reprises, lors des injections ultérieures de la tuberculinothérapie.

En résumé : nous avons donc vu apparaître successivement, après des doses croissantes de tuberculine, une réaction syndromique asthmatique-oculaire et rhumatismale.

OBSERVATION II

Première apparition rhumatisme et asthme chez un sujet atteint uvéité bacillaire.

Publiée par les Docteurs Jacquelin, Turiaf et Carlotti, dans la « Revue Rhumatisme », juin 1944.

Le Docteur X., cinquante-sept ans, était affligé depuis plusieurs années d'une uvéité à rechutes, dont la nature n'avait jamais été précisée et qui fut longuement traitée par des médicaments antisypilitiques. On relevait dans ses antécédents une sciatique, mais pas de rhumatisme, ni d'asthme. Sur le cliché radiographique de ses poumons, on retrouvait une sclérose pulmonaire manifeste et deux gros nodules calcifiés de la région juxta-hilaire gauche. Or, le tuberculin-test à la dose de 2/10 de milligrammes, provoque une poussée rhumatismale diffuse prédominant aux coudes, aux épaules et surtout aux poignets, dont la mobilisation fut presque impossible pendant 24 heures. Au cours du traitement, cette crise se reproduisit deux fois, et l'une d'elle fut accompagnée d'un accès d'asthme vrai.

OBSERVATION III

Première apparition d'un syndrome rhumatismal et d'eczéma au cours de la tuberculinothérapie.

Un malade, âgé de trente-deux ans, M. C., est adressé à la consultation du Docteur Jacquelin, à Necker ; en février 1945, pour tuberculose oculaire.

C'est l'œil gauche qui a été atteint le premier en 1938. Le malade est alors soigné à Lyon ; or, malgré des séro-réactions négatives, on lui fait une série de cyanures de mercure qui semble amener une légère amélioration. Mais en 1944, survient une prise de l'œil droit et aux Quinze-Vingt, on recommence le même traitement sans résultat.

A son arrivée à notre consultation, le malade est presque aveugle. Il existe des lésions disséminées de chorio-rétinite, lésions évolutives et lésions plus anciennes pigmentées et légèrement atrophiques.

Dans ses antécédents, on relève une atteinte tuberculeuse pulmonaire en 1938. Mais actuellement, il n'existe plus de lésions évolutives. La radio montre seulement des nodules disséminés dans les deux champs pulmonaires, une coupole diaphragmatique irrégulière, un sommet droit plus obscur peut-être par épaississement pleural.

Le 17 février, le malade reçoit 1/10 de milligramme de tuberculine qui donne une réaction focale indubitable.

Le 24, une nouvelle injection de 1/10 de milligramme permet d'observer à côté d'une réaction focale nette, d'une réaction générale modérée, le déclenchement d'un syndrome articulaire apparu pour la première fois chez ce malade : courbature, douleurs dans les articulations des membres supérieurs, douleurs surtout aux genoux avec chaleur et gonflement.

Ce syndrome rhumatismal s'est reproduit près de deux mois plus tard, le 18 avril 1945, lors d'une injection de 6 milligrammes de tuberculine, gardant son caractère polyarticulaire avec prédominance aux genoux, de courte durée, dans les 24 heures après l'injection, bref, avec les caractères habituels des réactions syndromiques vraies.

De plus, la poursuite du traitement a permis d'observer chez ce malade un autre fait intéressant : apparition un mois et demi plus tard, le 24 juin 1945, d'une poussée d'eczéma aux mains et dans le sillon rétro-auriculaire.

Cet eczéma s'est reproduit durant le mois d'août 1945, a duré cette fois-ci plus longtemps ; il prédominait dans la région inguinale.

La vision s'est nettement améliorée depuis le début du traitement.

En résumé : syndrome articulaire et eczéma ont été déclenchés pour la première fois chez ce malade par la tuberculinothérapie de sa bacillose oculaire.

TROISIEME PARTIE

ETUDE CRITIQUE DE CES OBSERVATIONS AU POINT DE VUE DE LA SPECIFICITE DU TUBERCULIN-TEST ET DE LA PATHOGENIE DES TUBERCULOSES ATYPIQUES

I. — *DE LA SPECIFICITE DU TUBERCULIN-TEST*

Nous avons exposé dans la première partie de cet ouvrage, la valeur de la réaction syndromique. On conçoit aisément les services qu'elle peut rendre dans la pratique. Malheureusement la spécificité du « tuberculin-test » n'est pas admise de nos jours par tout le monde, ce qui a largement contribué à faire tomber cette précieuse méthode dans un demi-oubli. Nous croyons que nos observations apportent un argument nouveau et de poids dans ce débat ouvert depuis la découverte de la tuberculine.

Exposons d'abord d'une façon objective les arguments des adversaires du tuberculin-test.

Les tuberculeux en général, disent-ils, ont une sensibilité exagérée, un état d'hyperallergie, non seulement à l'égard de la tuberculine, mais encore d'une foule de produits protéiques. Ces produits peuvent être d'origine exogène :

— Toxine diphtérique inactivée par la chaleur ;

— Corps microbiens ;

— Préparations à base de caséine,
de lipoides,
ou d'acide nucléique

lait,

peptones

ou d'origine endogène :

— chocs protéiques déclenchés

par la radiothérapie,

les rayons ultra-violets

la digestion

la fatigue

l'auto-hémothérapie.

Sous l'influence de l'un ou de l'autre de ces facteurs peuvent survenir des réactions locale, générale ou focale, qui dès lors cessent d'être l'apanage exclusif de la tuberculine. Ces faits ont été longuement développés par les auteurs allemands, tels que Songo, Selter et May.

En France aussi les discussions ont été vives. Certes, certains auteurs, comme Weissebach, reconnaissent une valeur au tuberculin-test mais à condition que les autres méthodes comme la vitesse de sédimentation, les réactions de Vernes à la résorcine, et de Besredka, plaident dans le même sens. C'est aussi l'opinion de Fourestier et Desseignes.

Par contre, beaucoup d'autres ne sont pas convaincus de la spécificité de la réaction syndromique. Ils estiment que lorsqu'elle est positive cela tient au terrain d'expérimentation. Tous les sujets qui réagissent à la tuberculine réagissent à bien d'autres produits protéiques, car ce sont des « polysensibilisés » des polyallergiques qu'ils soient tuberculeux, asthmatiques, eczémateux ou rhumatisants.

Dès lors, beaucoup de causes action froid, d'un médicament arsenic, iode... sont capables d'apporter dans l'organisme des modifications de caractère semblable et que ces modifications humorales, à leur tour, sont, quelle qu'en soit l'origine, susceptibles de provoquer des réactions asthmatiques, eczémateuses, rhumatismales. « Ces modifications » humorales, pense Lacapère, dans la revue « Rhumatisme », août 1944, ne sont pas une vue de l'esprit. Elles correspondent à des modifications des protéines du sérum que des analyses permettent de déceler.

Analyses physiques ou chimiques, ce sont la mesure de la sédimentation globulaire, les réactions de déviation du complément, la sérofloculation à la résorcine, la mesure du taux des haptoglobines, etc... Toutes ces réactions sont le témoin de modifications protéiques et la plupart se cantonnent dans la zone des albumines qui précipitent par le sulfate d'ammoniaque entre les globulines et les serines. Il semble que dans bien des cas, sous l'influence d'un antigène capable de provoquer l'apparition de ces réactions, il se produise une absorption, une polymérisation, ou une pectisation, ou un floculat protéinique entraînant une augmentation de la densité de la protéine ainsi modifiée. La démonstration de ce fait est facile dans quelques cas. Si, par exemple, on ultracentrifuge à 50.000

tours pendant 16 heures un sérum flocculant à la résorcine, la partie supérieure du sérum perd son pouvoir flocculant tandis qu'on le retrouve dans le culot. Il est possible de vérifier cette action de l'aultracentrifugation dans d'autres actions antigéniques ou sensibilisantes.

Et il ajoute : « Il est possible que l'injection sous-cutanée de tuberculine dont on sait l'extraordinaire pouvoir réactionnel chez les allergiques (et ils sont nombreux) provoque un surcroît important de ces protéines de sensibilisation (dont certaines peuvent être des anticorps) et déclenche ainsi une crise de rhumatisme.

Et dès lors, la thérapeutique, par cette même tuberculine apparaît, comme l'a noté M. le professeur Bezançon, comme une thérapeutique de désensibilisation. Il est possible qu'elle soit spécifique, mais nous n'oserions l'affirmer. »

On s'est même efforcé de démontrer qu'un bouillon glyceriné concentré pouvait, chez les tuberculeux, provoquer les mêmes réactions, locale, générale et focale que la tuberculine (Keller) et qu'une tuberculine dépourvue de toute protéine ne donne pas ces réactions (Bieling). D'autre part, l'hypersensibilité tuberculine des tuberculeux serait seulement liée à une aptitude accrue de ces malades à l'inflammation, phénomène très général, puisque d'autres substances peuvent le produire. (Olshausen).

Tels sont, résumés brièvement, les principaux griefs opposés à la spécificité du tuberculin-test. Il faut avouer que certains sont troublants et qu'il est difficile de les réfuter directement. Cependant, remarquons que tous s'abritent derrière la « polysensibilisation » des tuberculeux qui peuvent réagir à l'injection de nombreuses protéines.

On pourrait objecter alors que, contrairement aux autres produits protéiques, la tuberculine seule amène une amélioration thérapeutique indéniable. Maniée avec prudence, elle est sans danger, et a donné des résultats probants à de nombreux auteurs suisses, allemands, et même français, dont on ne peut ici, rappeler les innombrables travaux. Mais, nous répondra-t-on, c'est par un mécanisme de désensibilisation non spécifique.

En deuxième lieu, s'il est certain que des facteurs multiples peuvent déclencher des réactions de type tuberculinique, cette constatation n'entrave en rien la valeur de ces réactions chez les tuberculeux, car il demeure sûr que la tuberculine ne les produit jamais en dehors de la tuberculose ; par conséquent, au point de vue diagnostique, ces réactions conservent leur signification.

Surtout, nous allons essayer d'établir le bien-fondé de notre conception par l'exposé succinct de trois groupes d'arguments :

— La négativité du tuberculin-test chez les sujets atteints de toute évidence d'une affection non tuberculeuse ;

— L'existence de la réaction locale de retour ;

— Et enfin, l'analyse des réactions syndromatiques inattendues rapportées.

Nous serons très bref sur les épreuves de contrôle du tuberculin-test que nous avons pu effectuer. Elles ont été toujours concordantes et jamais nous n'avons eu de réponses positives dans des cas où d'autres investigations ou l'évolution avaient montré une étiologie non bacillaire. Mlle Rottée rapporte dans sa thèse une quinzaine d'observations qui plaident dans le même sens. Jacques-

lin et Turiaf, après leur longue pratique de la tuberculinothérapie, aboutissent à la même conclusion. Pourtant certains auteurs, comme Coste, signalent que parfois le tuberculin-test est positif dans certains rhumatismes que rien n'indiquait de prime abord par la clinique et les antécédents, comme devant ressortir d'une origine tuberculeuse ; mais n'est-ce pas là plutôt une preuve de la fréquence de cette étiologie ? Il reconnaît d'ailleurs volontiers que jamais il n'a vu de tuberculin-test positif dans les rhumatismes gonococciques. Bref, nous croyons que ce point peut être facilement vérifié par tous les auteurs et qu'il est inutile d'insister davantage.

La « réaction locale de retour » est une constatation fréquente au cours de la pratique des injections de tuberculine, dont nous voudrions souligner la valeur. Si la réaction locale est assez importante après l'injection, on la voit parfois après son effacement apparent complet, rechuter, redevenir rouge, chaude et douloureuse lors d'une introduction nouvelle de tuberculine faite en un point différent de l'organisme. Nous en avons mentionné un cas dans une de nos observations.

En voici brièvement un exemple typique :

M. Ron..., trent-neuf ans, chef de bureau aux P. T. T. est envoyé à l'hôpital Necker à la consultation des docteurs Jacquelin et Turiaf, par le docteur Solente, pour qu'on lui pratique un tuberculin-test. Ce malade avait, pensait-on, des tuberculides papulanécrotiques des jambes. En faveur de cette hypothèse plaidait un antécédent de tuberculose pulmonaire en 1926, traitée par un pneumothorax, que l'on dut interrompre après deux insufflations à cause d'une réaction liquidienne. Il suivit une longue cure sanatoriale. Une intradermo-réaction, faite au début septembre 1945, avait amené une réaction locale très forte avec œdème étendu. Le 22 octobre et le 29 octobre, une injection sous-cutanée de tuberculine fit observer un phénomène bien intéressant. Il y eut à chaque fois une reprise à un niveau de l'intradermo-réaction de phénomènes douloureux et inflammations de

l'étendue d'une demi-paume de main, absolument comparables à ceux qui étaient survenus un mois et demi avant. Par contre, les lésions cutanées ne firent pas la preuve de leur origine tuberculeuse.

Ce simple fait, qui se reproduit presque chaque jour au cours de la tuberculinothérapie est pourtant riche en enseignements si l'on veut bien y réfléchir. Il nous extériorise sous les yeux l'action spécifique de la tuberculine. Que d'autres substances puissent donner des réactions comparables celle de l'injection de tuberculine avec réaction locale, générale et même focale, il est difficile de ne pas le concéder à nos adversaires ! Mais ces mêmes substances physiques, chimiques, médicamenteuses, peuvent-elles redonner un placard rouge, chaud et douloureux à l'endroit d'une première injection de tuberculine ? Il ne le semble pas. Aussi, croyons-nous qu'il se produit au niveau des tissus imprégnés une première fois par la tuberculine, une sensibilisation spécifique à cette substance et à elle seule.

Les réactions syndromiques inattendues vont nous apporter un nouvel argument. Que chez un malade atteint de rhumatisme, d'eczéma, d'asthme, de tuberculose oculaire, l'injection d'une autre substance que la tuberculine, puisse comme elle les exacerber ou les reproduire, nous l'admettons bien volontiers. Mais comment expliquer qu'un appareil respiratoire normal, un système articulaire neuf, un œil qui n'a jamais souffert, puissent un jour, à l'introduction d'une substance protéique quelconque et non spécifique, manifester subitement leur atteinte ? Ces modifications humorales, dont parle Lacapère, ayant des origines variables, donnent lieu toujours chez le même malade au même syndrome, déjà accusé spontanément par le malade, mais il n'y a aucune raison qu'elles se portent vers un organe jusque-là sain.

Compulsons un peu nos observations. Dans les sept premières apparitions d'asthme, nous voyons qu'il s'agit cinq fois de malades ayant un rhumatisme, une fois une tuberculose oculaire, une fois une convalescente de pleurésie. Croit-on que chez de tels malades l'injection d'une substance protéique quelconque puisse faire aussi apparaître une crise d'asthme qui ne se reproduira plus dans la suite, sinon lors d'une nouvelle injection de tuberculine ? La multiplicité de nos observations écarte l'hypothèse d'une coïncidence. De même dans le deuxième groupe d'observations, chez nos trois malades atteintes de tuberculose oculaire, pense-t-on que l'injection d'un médicament, le froid, ou les autres substances citées... soient une raison suffisante et logique pour rendre compte de l'apparition d'un syndrome rhumatismal avec gonflement des genoux.

Est-il logique de soutenir que chez une malade un peu fatiguée et suspecte d'évolution bacillaire pulmonaire, une substance quelconque, non spécifique, soit capable de déterminer la survenue d'une kérato-conjonctivite phlycténulaire, affection si liée à la tuberculose et même à la primo-infection. Surtout la spécificité de la tuberculine éclate lorsque les syndromes sont intriqués. Elle seule peut faire apparaître un asthme et une tuberculose oculaire chez un rhumatisant de la hanche ; elle seule peut, chez des malades ayant une atteinte bacillaire de l'œil, extérioriser dans un cas du rhumatisme et de l'asthme, et dans l'autre du rhumatisme et de l'eczéma.

En conclusion, il ressort de cette longue discussion, que les réactions locales de retour, et les réactions syndromiques inattendues impliquent des processus biologiques bien spéciaux.

Une polysensibilisation ne peut en donner une explication rationnelle et l'on est bien obligé d'admettre une sensibilisation unique et bien spécifique à la tuberculine.

La réaction syndromique a donc bien la valeur que nous lui accordions ; lorsqu'elle est franche et nette, elle est une quasi-certitude de l'origine tuberculeuse du syndrome étudié.

II. — DEDUCTIONS PATHOGENIQUES

L'intérêt de ces réactions syndromiques inattendues réside encore dans les discussions pathogéniques auxquelles elles vont donner lieu. Et c'est une tâche bien délicate que de donner une explication logique de ce qui se passe entre l'injection de quelques milligrammes de tuberculine et l'apparition pour la première fois chez un sujet d'asthme, de rhumatisme, de tuberculose oculaire ou d'eczéma.

On sait que ces manifestations ont été groupées, rassemblées dans un même cadre sous le terme de « tuberculoses atypiques » par notre maître A. Jacquelin qui a voulu exprimer ainsi leurs deux caractéristiques :

- banalité bactériologique :
 - pas de B.K. à l'examen direct,
 - pas d'ensemencement possible sur les milieux usuels,
- banalité histologique :
 - pas de follicules ni de cellules géantes à l'examen microscopique.

Dès lors, la pierre angulaire de l'édification de ce cadre a été le « tuberculin-test » dont nos observations ont essayé de montrer la spécificité. Et la discussion

pathogénique de ces quelques réactions syndromiques inattendues va nous obliger à mettre en jeu toute la pathogénie de ces « tuberculoses atypiques ». On sait combien ce problème, vaste, puisqu'il englobe toute une partie de la pathologie humaine a été l'objet de nombreuses discussions de la part de phtisiologues les plus éminents ? Aussi, est-ce avec beaucoup de modestie que nous osons entreprendre cette tâche et donner notre point de vue que nous abritons derrière l'autorité de grands maîtres de la médecine française, comme Landonzy, Poncet, Burnand et Milian, fiers que nos quelques recherches puissent confirmer l'opinion de si grands devanciers.

Pour schématiser le plus possible, vu le cadre étroit de cet ouvrage, nous allons envisager successivement deux étapes :

A) *Le terrain.*

B) *La pathogénie elle-même.*

A) LE TERRAIN

Il est fait d'abord d'une *résistance particulière à la tuberculose.*

On voit en effet à la lecture de nos observations que la plupart de nos malades ont eu maintes agressions bacillaires pulmonaires, pleurales ou autres. Ils les ont maîtrisées et à l'heure de nos tuberculin-tests aucun ne présentait de tuberculose évolutive. Cette notion a été bien individualisée par notre maître Jacquelin qui a décrit ce terrain sous la rubrique de « type lymphatique ». Il se caractérise par l'hypertrophie de tous les ganglions, de tous les tissus adénoïdiens, lymphoïdes et amygdaliens. Il existe une abondance anormale de la lymphe et des liquides interstitiels provoquant l'aspect bouffi et une certaine dilution plasmatique du sang avec

une anémie rouge et hypo-hémoglobulinémie. Ces sujets sont plutôt obèses, mous, pâles. On retrouve souvent une « dystrophie ostéo-conjonctive-élasto-pathique » du rachitisme et des syndromes endocriniens, tels que : insuffisance thyroïdienne et surrénale. Ces sujets sont prédisposés à l'eczéma, à la diathèse exsudative (Czerny), aux rhumatismes, aux accidents allergiques, à la séborrhée, aux troubles de la circulation périphérique : engelures et varices.

Le terrain arthritique en est voisin avec son influence sclérosante prédisposant, lui aussi, à l'asthme, l'eczéma, la goutte, gravelle, calvitie, néphrite chronique.

Sur de tels terrains la tuberculose se développe difficilement. C'est parmi eux que se recrutent ceux que Poncet et Leriche appelaient les « petits tuberculeux », ceux qui présentent des formes bénignes à prédominance fibreuse : phtisie arthritica de Morton, phtisie herpétique de Lanceraux, phtisie asthmatique de Germain Sée, tuberculose abortive bénigne de Bard et Dumarest.

Bref, ces sujets lutteront mieux que d'autres contre l'infection bacillaire sous sa forme microbienne ; ils ne seront atteints que très rarement d'une tuberculose évolutive. Mais ils présenteront les accidents que nous étudions ; ils ont emprisonné leur ennemi dans des ganglions calcifiés, mais ils en restent cependant les victimes sous forme « d'agression toxinique ». Ceci ne fait que souligner, une fois de plus, l'antagonisme que l'on retrouve fréquemment en clinique entre la maladie microbienne et la maladie toxinique.

Le deuxième point particulier que nous avons remarqué chez nos malades est : *l'hyperallergie*.

Dans toutes les observations en effet, on peut constater que la réaction locale est assez marquée, que la réaction générale, elle non plus, n'est presque jamais absente et que la température s'élève fréquemment au-dessus de 38°. Tout se passe comme si le contraste le plus complet existait entre la faible virulence de leur infection tuberculeuse, ou la bénignité de leurs lésions et l'importance des phénomènes réactionnels dont ces lésions peuvent être le siège. Jacquelin a pu écrire à ce sujet « si tous les tuberculeux sont allergiques à quelque degré, les malades atteints de tuberculose atypique le sont à un degré presque toujours extrême ; ce sont vraiment des hyperallergiques. »

Duvernay s'est même demandé si plutôt qu' « hypersensibilité, il ne s'agissait pas d'hyperdéfense ».

Dès lors, certains auteurs ont voulu faire jouer un rôle de premier plan à cette « hyperallergie » dans leur explication des réactions du tuberculin-test. L'état de sensibilisation pour eux est la conséquence de l'introduction de bacilles vivants intégraux dans l'organisme. La substance déchaînante qui est toujours d'origine protidique, peut cependant différer dans une certaine mesure, en ce qui concerne la taille moléculaire et les proportions des constituants moléculaires, de la substance sensibilisante dont elle n'est le plus souvent qu'une fraction, fraction qui n'est pas en mesure de créer par elle-même l'état de sensibilisation. C'est donc d'après la conception de Landsteiner et Zinsser un antigène partiel un haptène. La tuberculine est une de ces substances déchaînantes, un haptène ; son principe actif serait l'acide tuberculinique de T.B. Johnson et E.B. Brown qui proviendrait de la désintégration des bacilles ou des complexes bacillo-cellulaires. A l'état normal le tuberculeux vit à l'état

d'équilibre. Arriagada, de Santiago du Chili, pense qu'il se diffuse en effet à tous moments en son organisme à partir de petits foyers bacillaires non évolutifs des quantités infimes d'antigènes déchaînants. Ils produisent du fait de leur diffusion continue, mais à très faibles doses, une irritation sympathique modérée, ayant pour effet d'accélérer les réactions cellulaires locales et de les rendre plus efficaces, de créer à la fois une hypersensibilisation locale et une certaine désensibilisation générale aux poisons du B.K., en un mot un « effet Besredka ». Lorsque cet équilibre est troublé par l'apport artificiel de tuberculine sous-cutanée, qui est un haptène, déchaînant, les réactions allergiques entrent en jeu, traduite par une réaction surtout au point injection, une réaction générale courte, avec fièvre et une souffrance plus vive dans un organe où s'est fixé plus électivement la tuberculine qui rend compte de la réaction focale.

Il est sûr qu'il y a une grande part de vérité dans cette théorie. Le cachet brusque et vite résolutif des réactions générale et syndromique sont bien dans la note. Mais ce n'est pas en invoquant l'allergie que l'on peut donner satisfaction complète à son esprit et expliquer la genèse, le mécanisme intime, les processus biologiques à l'origine de la survenue de nos réactions syndromiques inattendues.

Les mêmes critiques peuvent s'adresser à ceux qui veulent intégrer les réactions tuberculiques à des accidents anaphylactiques. Une signature histologique a même été fournie par la constatation dans le rhumatisme tuberculeux de ces nodules lymphoplasmocytaires que les recherches de Klinge et Dietrich ont fait apparaître expérimentalement au cours du choc anaphylactique provoqué par les antigènes les plus variés. Les lipoides

contenus dans les corps cellulaires seraient incapables de créer un état anaphylactique. Par contre, cette propriété serait dévolue aux protéines bacillaires (Krause, Balwin, Zinssen, Dietrich et Klopstock).

Mais une cuti-réaction pratiquée à l'aide de ces protéines donnerait une réponse dont la fugacité et la précocité sont de type anaphylactique et s'opposent à la lenteur et à la persistance des réactions tuberculiniques. Bien d'autres différences existent encore entre l'anaphylaxie et l'allergie sur lesquelles il est inutile d'insister.

L'allergie s'établit peu à peu et se fortifie en vieillissant. L'état anaphylactique s'établit brusquement et persiste avec la même intensité. Le choc anaphylactique est immédiat. La réaction allergique apparaît après une incubation. La gravité des accidents d'allergie enfin, est fonction de la dose d'antigène injectée. Bordet lui aussi sépare : allergie et anaphylaxie, tandis que Boquet en vient à se demander si l'hypersensibilité tuberculinique n'est pas d'ordre cellulaire et due à une libération d'histamine

On le voit, moins encore que l'allergie, l'anaphylaxie ne peut nous être d'un grand secours et son rôle est sans doute très effacé, sinon nul, dans la survenue inattendue de nos syndromes.

Il faut, en retenant ce terrain de résistance à la tuberculose, et l'hyperallergie, essayer d'aller plus loin dans nos essais pathogéniques.

B) PATHOGENIE

Deux mécanismes peuvent être invoqués :

I) Bacillémie.

II) Phénomènes de toxémie.

1) *La bacillémie.* — Depuis la découverte des milieux modernes de culture des bacilles de Koch, les bactériologues viennois avec Loweinstein soutiennent que la bacillémie est fréquente et Stalinger admet volontiers que des décharges pauci-bacillaires issues du complexe primaire peuvent envahir la grande circulation et provoquer des syndromes rhumatismaux, séreux, endocrino-négatifs. Le tuberculin-test déterminerait un remaniement d'un foyer tuberculeux ancien avec décharges pauci-bacillaires rapidement happées et englobées par les cellules du système réticulo-endothélial mais suffisantes pour déterminer un réveil d'une affection tuberculeuse.

Mais presque tous les phthisiologues modernes répliquent avec Dufour que ces décharges sont rares, que toujours il y a dans les organes atteints quelques points caséux, et que l'inoculation ou la réinoculation au cobaye sont vite suivies d'une forme classique de tuberculose avec découverte du B.K.

D'ailleurs, il est inutile d'insister plus longuement sur cette hypothèse, la brièveté des réactions du tuberculin-test, l'absence de résidu cadrent mal avec un réveil d'une infection microbienne.

La question du virus filtrant mérite plus d'attention. On sait toutes les discussions qui ont surgi à son sujet depuis les premières publications de Fontès, en 1910. Calmette édifia une théorie qui eut un grand retentissement.

Il y a dans la tuberculose deux sortes de faits. D'abord des maladies généralement aiguës : épanchement séreux, érythème noueux, typho-bacillose et même granulie, déterminées par l'ultravirus et caractérisées par l'absence ou la rareté des formes adultes de bacilles

de Koch. Ce groupe constitue la granulémie prébacillaire. Le deuxième groupe de maladies est d'allure généralement chronique. Il représente les bacillooses vraies avec des cellules géantes et des nodules tuberculeuses donnant aux animaux sensibles des lésions classiques.

Cette conception est rejetée aujourd'hui par tout le monde.

Sergent, M. Durand, Kourilsky et Benda conçoivent le rôle de l'ultravirus d'une autre façon. Il y aurait au cours de la vie du tuberculeux deux modes de réveil de l'infection : la pullulation bacillaire avec essaimage, l'exacerbation avec diffusion de l'ultravirus. Dans cette intrication du bacille et des formes filtrantes, « certains états fébriles, certaines manifestations rhumatismales, asthmatiques, congestives, ganglionnaires, sont probablement réalisés par l'ultravirus agissant seul ».

Dans ces conditions, on peut se demander si, après injection de tuberculine, il n'y a pas un réveil transitoire de vieilles lésions tuberculeuses avec mobilisation de l'ultravirus seul. Ainsi serait expliquée la durée courte des réactions du tuberculin-test et leur bénignité. L'absence de lésions histologiques classiques résulterait de l'absence de lipides à l'intérieur de l'ultravirus.

Il est impossible de s'engager plus loin dans ce débat sans fin de l'ultravirus. Mais faisons cependant remarquer que son rôle semble se minimiser de jour en jour.

Arloing et Dufourt prétendent que « cet élément, après avoir soulevé de grandes espérances, s'avère de plus en plus comme un simple accident bactériologique doté d'un intérêt très limité » et le Pr. Cohen, de Bruxelles,

dès 1937, au Congrès de Pédiatrie de Rome, a même pu douter de l'existence de formes filtrantes du bacille de Koch.

II) *Phénomènes de Toxémie.* — En invoquant des phénomènes de toxémie, on peut élaborer une théorie qui semble mieux rendre compte des faits, et d'une façon assez simple et logique.

On sait que la tuberculose débute par un complexe primaire fait d'une lésion viscérale souvent minime et d'une réaction ganglionnaire plus importante. Très rapidement, le foyer initial devient invisible, tandis que les ganglions persistent un peu plus longtemps. On passe ainsi à la période secondaire, suivant la classique schématisation de Rantke. C'est la période de diffusion de l'infection tuberculeuse. Les ganglions médiastinaux constituent un barrage bien imparfait. Ils sont vite débordés dans leur rôle d'arrêt et les bacilles s'essaient par la voie sanguine le plus souvent, par la voie lymphatique quelquefois. Ils se fixent avec prédilection aux sommets des poumons, mais gagnent aussi tous les viscères : os, articulations, peau, œil, etc...

Ils créent ainsi des lésions qui ont des destinées variables suivant l'intensité de l'essaimage et les conditions d'immunité générale et locale.

Quelquefois ces lésions s'extériorisent après un temps de maturation variable où elles sont restées silencieuses, extériorisations favorisées parfois par une nouvelle décharge bacillaire, ou par un fléchissement de l'état général ou par un traumatisme, et l'on voit éclore un mal de Pott, une tuberculose oculaire...

Quelquefois, les lésions vont rester silencieuses toute leur vie et ne peuvent être découvertes qu'à l'autopsie.

D'autres fois encore, il s'agit d'une atteinte somme toute intermédiaire en gravité. Les organes ont été cependant « léchés » par les bacilles tuberculeux ou leurs toxines ». Ils peuvent manifester leur souffrance par une tuberculose bénigne qui rentrera vite dans l'ordre ; ce sera une tuberculose oculaire de type kérato-conjonctivite phlycténulaire, choréïdite, irido-choréïdite ; ce sera des arthralgies fugaces dont la coexistence avec une pleurésie a été à plusieurs reprises signalée ou encore une hémoptysie qui semble sans cause car la radiologie pulmonaire reste normale. Le plus souvent, cette atteinte reste muette, aucun moyen clinique, bactériologique ou radiologique ne peut la déceler. Cette dernière éventualité est fréquente, sur le terrain résistant qui nous occupe. On peut discuter à perte de vue si ce sont les bacilles eux-mêmes qui ont atteint les organes, ou seulement les toxines microbiennes, discussion dont la solution est impossible à donner et dont la portée pratique est sans nulle importance. Ce qui est primordial, c'est que ces organes qui sont touchés par l'infection bacillaire en « gardent le souvenir », restent plus sensibles que les autres, plus aptes à réagir ou à se défendre contre l'invasion par de nouveaux corps toxiques issus des foyers bacillaires.

La tuberculose qui a continué son évolution est le plus souvent, à ce stade, dit tertiaire, localisée à l'appareil respiratoire. Le sujet semble se défendre victorieusement contre elle, et la radiologie ne montre que peu de choses : des ganglions calcifiés dans le hile, des nodules opaques dans les deux champs pulmonaires, un sommet moins clair, un cul-de-sac pleural un peu bouché, une irrégularité de la coupole diaphragmatique ; tous aspects qui semblent subnormaux à bien des phthisiologues.

Pourtant ces reliquats ne sont pas toujours inoffensifs. Il peut, de temps à autre, à l'occasion d'un remaniement ou de bien d'autres causes, en émaner des toxines microbiennes qui empruntent le torrent circulatoire et se répandent un peu dans tout l'organisme avant d'être éliminés par les émonctoires naturels. Elles vont de nouveau toucher les organes qui ont été atteints antérieurement à la période post-primaire ou secondaire et qui sont préparés à réagir. Ainsi ces émanations bacillaires sont susceptibles, par sensibilisation ou par hyperallergie, de manifestations secondes sur les articulations (rhumatisme de Poncet), sur les bronches et les bronchioles (bronchites exsudatives, asthmes, tuberculose), sur les voies hépatodigestives, sur la peau (eczéma tuberculeux), sur le système nerveux (psychose), sur l'œil enfin (iritis, irido-choroïdite, uvéite)...

Les réactions du tuberculin-test sont faciles à comprendre. L'injection de tuberculine détermine un remaniement, une congestion des lésions ganglionnaires « réservoirs de toxines », et, à l'occasion de ce remaniement, il se produit une diffusion de ces toxines qui provoquent une réaction sur l'appareil sensibilisé. Ainsi, on a cliniquement une accentuation des lésions pour lesquelles on avait pratiqué le tuberculin-test.

Mais il arrive que certains organes, quoique touchés comme les précédents, n'ont pas encore traduit leur souffrance cliniquement. Les décharges toxiques parties au cours de la vie normale ne sont pas assez importantes, n'atteignent pas, pourrait-on dire, le seuil suffisant pour extérioriser leur atteinte. L'injection de tuberculine va provoquer une inondation toxinique plus forte qui va déborder le territoire habituel, et atteindre un appareil qui semblait jusque-là indemne. Ainsi, suivant la fixation

plus ou moins marquée des toxines sur les différents organes, on peut faire apparaître tous les syndromes qui rentrent dans le cadre des tuberculoses atypiques : chez un sujet ayant une tuberculose oculaire : asthme, rhumatisme, où tous les deux à la fois ; asthme chez un rhumatisant ou inversement ; eczéma chez un tuberculeux oculaire, tuberculose oculaire chez une malade atteinte de syndromes de Burnand ; ou chez le même sujet dissocié avec les injections de tuberculine, asthme, tuberculose oculaire, rhumatisme.

Ainsi, on le voit, nos observations ont l'avantage de montrer cliniquement le lien qui unit toutes ces affections puisqu'elles peuvent se voir l'une ou l'autre, ou plusieurs à la fois, chez un même sujet après une même injection de tuberculine.

Ce lien semble expliquer biologiquement par une même origine toxinique, ces affections étant toutes sous la dépendance d'un foyer primitif tuberculeux, ganglionnaire le plus souvent. Celui-ci suivant l'importance de son remaniement, émet une quantité de toxines variables pouvant extérioriser l'atteinte d'un ou de plusieurs organes. On en arrive ainsi à concevoir les tuberculoses atypiques comme de véritables syndromes toxiques, réactions secondaires par rapport au foyer principal bacillaire ganglionnaire.

Et d'ailleurs cette conception ne trouve-t-elle pas d'analogie en clinique ? Jacquelin et Turiaf l'ont rapproché des « réactions secondes » décrites en dermatologie par Ravaut. Des tricophytis, des levurides, des streptococcies siégeant en un point du corps, au pli inguinal par exemple, peuvent entraîner par sensibilisation des réactions à distance de ce foyer microbien originel, face par exemple. Ces éruptions secondes sont très différentes

cliniquement et histologiquement des lésions premières. Elles sont indemnes de micro-organismes, trichophytos, levures, streptocoques, qui en sont responsables. Aussi, le traitement du foyer originel suffit le plus souvent à amener la guérison des lésions à distance. Surtout autre analogie frappante, l'injection intradermique de trichophytine, de levurine ou de streptococcine provoque une réaction fluxionnaire sur le foyer microbien (réaction focale), et fait remarquable, une reprise ou une accen-tuation des éléments seconds à distance (véritable réaction syndromique). Il est probable qu'il apparaît des éléments nouveaux ou d'autres points du corps qui pourraient, à la rigueur, être comparés à nos réactions syndromiques inattendues.

Le point litigieux dans cette théorie est l'existence de ces toxines microbiennes. On sait que beaucoup de phthisiologues, et non des moindres, contestent leur réalité et rejettent leurs méfaits. Aussi, allons-nous essayer d'appuyer notre théorie toxinique par l'exposé succinct de quelques arguments. On peut les emprunter à la clinique, chimie, expérimentation.

Les *faits cliniques* qui semblent corroborer notre hypothèse sont nombreux ; citons-en quelques-uns. Rappelons d'abord l'observation de Besançon et Jacquelin, déjà analysée dans ce travail, concernant un jeune malade affligé d'une tuberculose pulmonaire, d'un rhumatisme bacillaire et d'un iritis. Après chaque poussée congestive de son évolution pulmonaire, après chaque hémoptysie, survenaient un accès d'iritis et une reprise du rhumatisme, phénomènes qui furent reproduits expérimentalement par une injection de tuberculine. Peut-on contester que lors des poussées évolutives et après l'injection de tuberculine, il y avait une décharge toxinique

qui ravivait le rhumatisme et l'iritis. Ceci semble d'ailleurs si vrai que la collapsothérapie en comprimant et en guérissant le foyer pulmonaire générateurs de poisons bacillaires, amena une rétrocession du rhumatisme et de l'iritis.

Carderas et ses collaborateurs ont supprimé par le même traitement une polynévrite qui avait résisté aux médicaments habituels.

Rathery et Doubrow citent aussi des cas de guérisons de syndromes à distance par le traitement du foyer pulmonaire.

N'est-il pas banal de constater que souvent l'immobilisation d'une arthrite tuberculeuse en appareil plâtré amende les poussées rhumatismales intéressant les autres articulations ?

D'ailleurs, on peut voir des phénomènes inverses, tout aussi probants. H. Bernard, Merklen et Cord signalent un cas démonstratif. Quatre essais de collapsothérapie incomplète d'un poumon amenèrent une poussée de rhumatisme. Ces insufflations ne comprimaient que partiellement le foyer bacillaire et en exprimaient des toxines. On sectionna l'adhérence — la collapsothérapie devient complète et bientôt le rhumatisme disparut.

Le Pr André Dufourt dans son dernier livre « Traité de Phtisiologie clinique » expose des faits analogues — un homme de quarante ans a un iritis bacillaire. L'examen systématique fait découvrir une tuberculose rénale qui ne déterminait aucun trouble urinaire ; la néphrectomie amène une amélioration remarquable de l'état oculaire. « Ce n'est pas la tuberculose rénale qui a créé le foyer oculaire, une telle hypothèse n'est pas soutena-

ble si l'on songe au nombre de sujets porteurs de supurations bacillaires et n'ayant aucune atteinte oculaire. Force est donc d'admettre que ce foyer extra-oculaire ne faisait que raviver sans cesse, à l'instar d'une injection de tuberculine, une bacillose oculaire latente créée sans doute lors de la période secondaire. »

Il insiste, à plusieurs reprises, sur l'inter réaction des foyers bacillaires les uns sur les autres, et pense que devant toute atteinte articulaire, oculaire... il faut dépister avec soin les atteintes ganglio-pulmonaires et les traiter par les agents physiques ou même l'ablation chirurgicale. Il émet, à ce propos, une théorie qui ne manque ni d'originalité, ni d'intérêt. Il a remarqué que le rhumatisme bacillaire, dans la part qu'il prend parfois à la constitution d'une polyarthrite chronique évolutive, et les tuberculoses oculaires subissaient une poussée vers quarante cinq à cinquante ans. Cette aggravation provient de la libération de produits toxiques, due à la décalcification des lésions ganglio-pulmonaires. C'est parce que le terrain est spécial. Ce sont souvent des femmes qui ont atteint la ménopause et qui présentent des signes de décalcification avec douleurs osseuses vertébrales, costales dans les pieds. Les fuites calciques qui s'effectuent dans de vieilles lésions bacillaires surtout ganglionnaires, ne sont que la conséquence d'un processus général lié à différents facteurs endocriniens en particulier, bien mis en évidence dans les études sur l'ostéomalacie : « Nous avons pu, en suivant radiographiquement les malades, prouver la réalité d'un tel processus. Chez une femme ayant un iritis chronique, deux radiographies tirées à un an d'intervalle ont montré la disparition d'une calcification ganglionnaire certaine ». Le traitement calcique amènerait des améliorations durables.

On a essayé d'analyser *chimiquement* ces poisons bacillaires. Ils contiennent 40 % de liquides. Ils n'existent que dans la forme complètement évoluée du bacille. Ce sont eux qui seraient responsables des lésions locales de la tuberculose : caséification et sclérose reproduites expérimentalement par l'éthéro et chloro-formobacilline d'Auclair. Au contraire, le virus filtrant tuberculeux non acido-résistant ne contient pas de liquide (Fontès, Vaudremer, Hauduroy, Arloing et Dufourt), ce qui explique qu'il ne crée pas de tubercules.

Les fractions protidiques représentent les autres 60 %. Elles sont complexes, constituées d'acides aminés, de toxalbumines, responsables de lésions viscérales variées — hépato-rénales en particulier — et de ces protéines anaphylactisantes auxquelles se rattachent les phénomènes de sensibilisation que nous avons rappelés.

Enfin, il est possible que les toxines contenues dans les bacilles de Koch ne représentent pas toute la toxémie issue du foyer bacillaire. Peut-être, certaines cellules de ce foyer, génératrices d'une toxalbumine, y contribuent-elles ?

Enfin, certaines *recherches expérimentales* viennent appuyer notre théorie toxinique. Guillery, enfermant des B.K. dans de petits sacs de pragmites communis, inclus dans le péritoine des animaux en expérience, obtint les effets toxiques qui réalisent les injections de certains poisons bacillaires.

Concluons donc que tous ces faits énumérés viennent apporter un solide appui à notre interprétation des réactions syndromiques inattendues ; l'injection de tuberculine provoque un remaniement d'un foyer tuberculeux ancien et une mobilisation toxinique importante qui exté-

riorise l'atteinte d'un organe jusque-là latente. Il semble donc que l'on ne puisse douter de l'origine toxinique de nos syndromes. Mais le mécanisme intime, ce qui se produit exactement entre l'injection tuberculine et l'apparition de nos réactions restera toujours difficile à éclaircir. Il y a là un mystère impossible à dévoiler. Les faits biologiques sont très complexes et comportent toujours une part d'inconnu. On peut, en effet, se demander si le remaniement d'un ancien foyer bacillaire ganglio-pulmonaire en particulier, est une étape nécessaire.

Les tissus de l'organisme touchés par les poisons bacillaires, dont certains sont sans doute voisins de la tuberculine, ne restent-ils pas toujours en état « d'hypersensibilisation » tuberculinique, qui les fait réagir à toute nouvelle pénétration de l'organisme ?

En d'autres termes, un malade porteur d'un rhumatisme bacillaire dont les tissus articulaires, surtout la synoviale ont été sensibilisés par les toxines bacillaires, ne réagira-t-il pas à la tuberculine, même après extirpation ou complète guérison de ses lésions ganglio-pulmonaires, par une poussée rhumatismale ? Nous le croyons.

La sensibilité tuberculinique est, dit Boquet, surtout cellulaire. Les beaux travaux d'Ameuille et Canetti semblent démontrer que les vieilles cicatrices pulmonaires ou ganglionnaires ne renferment souvent aucun germe virulent. Ces auteurs rapportent d'abord, en bloc, les expériences faites par d'autres expérimentateurs et signalent 51 % d'inoculation négative dans les lésions caséueuses et 82 % pour les lésions crétacées, comme si le bacille, organisme vivant, avait des difficultés à subsister dans les calcifications ou même les produits caséifiés. Inoculant, d'autre part, les ganglions microscopiques, ils constatent que les lésions crétacées sont

piquement non tuberculeux du médiastin provenant de quarante tuberculeux adultes, ganglions ou rellement normaux, ou plus ou moins anthracosiques et fibreux, ils obtiennent 65 % de résultats positifs. Dans le second lot, ils inoculent non seulement des ganglions sans apparemment mais aussi des ganglions calcifiés présents dans le médiastin. La proportion des résultats, loin d'être augmentée, se trouve légèrement diminuée; ce qui indique simplement que l'addition des éléments calcifiés n'a rien ajouté.

Et Ameuille et Canetti pensent que souvent il y a stérilisation des complexes primaires et des foyers de réinfections abortifs, au bout de quelques années, quatre à cinq ans en moyenne.

Reconnaissons que le problème que nous avons soulevé ne s'en trouve pas pour cela éclairci, car il est possible que ces vieilles lésions sans B.K. virulents à leur intérieur, n'en restent pas moins une source de production de toxines. Nous savons, en effet, que Auclair et Paris, à la suite de leurs travaux, avaient conclu qu'il était nécessaire que le microorganisme soit plus ou moins digéré pour pouvoir produire l'intoxication. Ils avaient été amenés à cette conclusion un peu inattendue mais logique « d'un germe devenant surtout toxique après sa mort ». Le cadavre est chargé de poursuivre et de compléter l'œuvre du microbe vivant.

Il s'ensuit alors que la sensibilité à la tuberculine, et nous en comprenons maintenant les raisons, peut être en rapport avec l'importance et l'étendue des lésions produites et non pas avec la quantité des bacilles hôtes de l'organisme. Les expériences de Coulaud (1923) semblent confirmer ce point. Pour cet auteur, lorsqu'on injecte des bacilles tués chez le lapin, la réaction tuberculinique est

en rapport, non pas avec la dose de bacilles tués, mais avec l'importance des lésions pulmonaires déterminées : on prépare trois séries de lapins avec des bacilles tués par la chaleur et injectés dans la veine, à la dose de 0 gr. 01. Un mois après l'injection, on les éprouve à la tuberculine.

La première série qui a reçu dans la veine une émulsion très homogène, ne présente pas de réactions tuberculiniques, pas de lésions à l'autopsie.

La deuxième série, inoculée avec une émulsion peu homogène, présente des tubercules discrets à l'autopsie et une réaction thermique légère.

La troisième série, inoculée avec des bacilles émulsionnés dans l'huile, a présenté de grosses lésions caséeuses ou cavitaires et des réactions thermiques encore plus marquées à l'injection tuberculinique.

Avant de clore cette longue pathogénie, nous voudrions faire remarquer que les points que nous avons développés peuvent être concrétisés et mis sous les yeux par l'observation de la réaction locale de Retour. Elle est en tous point l'homologue de nos réactions syndromiques inattendues, à ceci près que, dans ce cas, c'est nous-même qui injectons artificiellement la tuberculine sous la peau, alors que dans l'autre, les tissus se sont spontanément, et petit à petit, imprégnés des poisons bacillaires. Nous y retrouvons donc les différents chapitres développés : l'hyperallergie est manifeste. L'absence de mobilisation bacillaire et même, ici, l'ultravirus, est tout aussi évidente car nous n'injectons que de la tuberculine et de tels tissus ne tuberculiserait pas le cobaye.

Force est donc d'admettre, dans ce cas, la pathogénie toxinique.

Ainsi, nous avons une démonstration de plus, que tout tissu imprégné artificiellement ou spontanément par la tuberculine, garde une « sensibilisation spécifique », ce qui explique la valeur de la réaction syndromique ; le mécanisme même en est expliqué par une mobilisation toxinique. On ne peut donc s'étonner que d'autres poisons bacillaires issus de culture de bacille de Koch, comme l'allergie de Jousset ou la glucidine tuberculeuse produisent des réactions identiques.

En dernier lieu, on peut se demander ce qui, dans ces réactions post-tuberculiniques, revient aux perturbations cellulaires et ce qui appartient aux perturbations neuro-végétatives.

La part de ces dernières est grande, pensent Jacqueline et Turiaf, qui évoquent en cette faveur ; « la brusquerie des réactions syndromiques, leur caractère paroxystique fluxionnaire et transitoire traduisant bien la note neuro-végétative, de même que l'importance des phénomènes vasomoteurs est éloquemment souligné dans la réaction locale de retour par l'œdème, la rougeur, la chaleur, la sensation de douleur prurigineuse, et parfois même l'exsudation phlycténulaire sous-dermique. C'est probablement par le jeu des perturbations neuro-végétatives que les méfaits des poisons bacillaires s'expriment le plus facilement. Leur prépondérance sur un organe ou un système donné broncho-vasomoteur, articulaire, cutané, oculaire endocrinien est, en quelque sorte, fonction des localisations pré-existantes de l'imprégnation toxinique bacillaire. Ce processus localisateur est vraisemblablement lié à la voie empruntée par l'organisme pour neutraliser ou éliminer les poisons tuberculeux, voie qui varie d'un individu à l'autre, voie qui semble, pour une part, fixée par l'hérédité, les tares congénitales ou acquises, en un mot par le terrain. »

Il est alors aisé de comprendre pourquoi un organe qui n'a pas encore manifesté son imprégnation tuberculeuse, va le faire brusquement un jour, à l'occasion d'une nouvelle injection de tuberculine et extérioriser ces réactions syndromiques inattendues dont la compréhension pouvait paraître si déconcertante.

INDICATIONS DU TUBERCULIN-TEST

Après avoir tâché de montrer la valeur du tuberculin-test en insistant sur sa spécificité et son mécanisme, voyons rapidement quand il y a lieu de s'en servir.

Il faut éviter de recourir au tuberculin-test chaque fois qu'il est dangereux dans les tuberculoses évolutives ou hémoptoïdes, chez les sujets fébriles ou convalescents d'une maladie, chez les sujets âgés, aux émonctoires fatigués : foie reins.

Il est aussi inutile d'y recourir chaque fois que le diagnostic est facile, déjà entrevu par la clinique, il est confirmé aisément par la radiographie et surtout la recherche des B.K.

Par contre, dans bien des cas, le tuberculin-test sera une méthode précieuse. L'infection bacillaire, avons-nous dit, se présente parfois à nous sous ses formes classiques, mais aussi souvent, se cachent derrière des aspects atypiques. Aussi, faut-il toujours la dépister sous tous ses masques trompeurs si les antécédents nous mettent sur la voie. Les antécédents collatéraux nous montrent le milieu où vit notre malade, et dans les antécédents personnels, les notions de pleurésie, de fièvre à répétition sont particulièrement à retenir. Dans l'interprétation des radio-

graphies pulmonaires, il faut tenir compte, non seulement des images typiques d'évolution parenchymateuse ou de séquelles de pleurésie, mais encore attacher une valeur à des atteintes plus discrètes : grisaille d'un sommet, déviation de la trachée, bande de scissurite, calcifications disséminées dans le parenchyme, irrégularité d'une coupole diaphragmatique.

Dans tous les cas où l'on soupçonne ainsi la tuberculose et où les moyens classiques de diagnostic sont en faillite, il faut recourir au tuberculin-test. Qu'on ne soit pas obnubilé par ses prétendus dangers, qui sont inexistantes, si l'on sait respecter ses contre-indications.

On ne peut qu'énumérer les cas où, en pratique, on y recourt le plus souvent. Ce sont, on le comprend aisément, tous les syndromes de « tuberculoses atypiques » :

1. *L'asthme* de l'adulte dans toutes ses formes ou dans deux tiers des cas, une réactivation nette indique l'importance de la tuberculose dans sa genèse ;

2. *Le rhumatisme* dont l'étiologie tuberculeuse est bien plus fréquente qu'on ne le croit habituellement. En effet, la tuberculose peut engendrer bien des formes cliniques ;

— Type subaigu et fluxionnaire rappelant la maladie de Bouillaud ;

— Type de polyarthrite ou monoarthrite lente apyrétique à tendance ankylosante ;

— Type polyarticulaire ankylosant et déformant reproduisant le tableau de la maladie de Charcot ;

— Soit encore à type de spondylite ou spondylose rhizomélique.

3. *Tuberculides* à type de lichen scrofulosorum, tuberculides papulo-nécrotiques, lupus érythémateux, érythème induré de Bazin ;

4. *Tuberculoses oculaires*, où le rôle de la tuberculose acquiert chaque jour plus d'ampleur ;

5. *Etats bacillaires chroniques* bien individualisés, par Burnand ;

6. *Certains eczémas* ;

7. *Troubles circulatoires des extrémités*, à type d'acrocyanose et d'engelures ;

8. *Certaines rhino-trachéo-bronchites* à répétition décrites par Jacquelin et Turiaf ; certaines cortico-pleurites.

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Il n'est pas du cadre de cet ouvrage d'étudier les indications, les modalités de la tuberculinothérapie. Contentons-nous de dire qu'elle est employée avant tout dans les tuberculoses allergiques et non dans les tuberculoses folliculaires et bacillifères. Elle aura d'autant plus de chance d'agir que la réaction focale aura été plus nette.

Cependant, la « mobilisation toxinique » que nous avons admise pour expliquer les réactions du tuberculin-test, jette une certaine lumière sur le mode d'action de la tuberculinothérapie. Elle incite à penser que les organes qui manifestent leur hypersensibilité à l'égard des poisons bacillaires par de l'asthme, du rhumatisme, état subfébrile... acquièrent petit à petit une sorte d'immunisation. Ces décharges toxiques deviennent en quelque sorte désensibilisantes par leur répétition. Ce que nous savons des procédés généraux de désensibilisation, autorise cette conception : c'est ainsi que l'on a désensibilisé des malades atteints de manifestations colloïdiques à figure, par des chocs au froid, gradués et répétés. Il en est de même pour les anaphylaxies d'ordre chimique, pour les nourrissons intolérants au lait par exemple. En plus de ce rôle antitoxique, la tuberculine doit sans doute, une partie de ses effets cura-

teurs à la congestion passagère, « remaniant » les foyers tuberculeux, plus ou moins torpides, et favorisant ainsi leur cicatrisation par des afflux sanguins et leucocytaires répétés. Il s'ensuit donc que le principe qui doit guider la tuberculinothérapie est une progression et un espacement des doses, tels que, après chaque injection, il se produise une réaction focale modérée, mais franche, sans réaction fébrile associée ou accompagnée d'une réaction générale très atténuée.

La théorie toxinique développée nous rend bien compte aussi d'un phénomène que l'on observe parfois, quand on fait des doses trop fortes ou trop rapprochées, décrit par A. Jacquelin et Turiaf, sous le nom de « syndrome toxémique continu et progressif ». Il est caractérisé par de l'amaigrissement, des troubles généraux, de l'asthénie avec hypotension artérielle, de l'anorexie et des troubles digestifs.

Il faut essayer de stimuler les émonctoires, surtout le foie, principal lieu de destruction des toxines, par des cholagogues et cholérétiques légers (artichaut, boldo, liqueur de Bourget).

Si ces petits moyens ne suffisent pas, on peut recourir à un vieux procédé, remis dernièrement en honneur, par A. Jacquelin, la mise en place d'un cautère à la face externe du bras. Il servira d'exutoire nouveau, par où s'échapperont bien des produits toxiques ; et l'on aura souvent la satisfaction, au lendemain d'une injection de tuberculine, de voir les sécrétions devenir plus abondantes et un peu fétides, témoignage du bien-fondé de ce traitement un peu inesthétique, mais très peu pénible, imposé au malade.

CONCLUSIONS

- I. — En marge de la tuberculose anatomiquement et histologiquement confirmée de structure folliculaire, révélant au microscope des cellules géantes et bacilles de Koch, il existe des manifestations diverses d'ordre inflammatoire, congestif, œdémateux, exsudatif, d'apparence banale, dépourvues de spécificité histologique, non bacillifères. Cette banalité, cette absence de lésions spécifiques, cette carence des recherches bactériologiques, expliquent que ces aspects « atypiques » de tuberculose aient pu être contestés, et qu'après avoir été découverts par Landouzy et Poncet, ils soient presque totalement oubliés.
- II. — Un des meilleurs moyens d'en faire le diagnostic est d'ordre biologique : c'est le tuberculin-test. Il consiste en injections sous-cutanées de tuberculine, à la dose de 1/2 ou 1 milligramme, 3 et 5 milligrammes. Dans les cas nets, on assiste à trois ordres de réactions :

- *La réaction générale*, traduite par une poussée fébrile, avec malaise général, de courte durée. Elle ne renseigne que sur l'état d'allergie du sujet ;
- *La réaction locale* varie, de la simple rougeur, au lieu d'injection, à un placard rouge, chaud, oedémateux, de l'étendue d'une paume de main ; intense, elle révèle « l'hyperallergie ».
- *La réaction focale*, réactivation ou réapparition des symptômes présentés par le malade, au niveau de foyers tuberculeux authentiques, expliquée par cette valeur localisatrice, l'intérêt du tuberculin-test ;
- *La réaction syndromique* est l'homologue de la réaction focale vraie, mais la réactivation intéresse ici un organe, siège d'une de ces tuberculoses atypiques sans B.K. ni lésions folliculaires : asthme, rhumatisme, etc... Sa valeur en est soulignée par le fait que les autres moyens de diagnostic sont ici en défaut.

III. — Les réactions syndromiques inattendues, première apparition d'un syndrome de « tuberculose atypique » (asthme, rhumatisme, tuberculose oculaire), alors que le tuberculin-test était pratiqué pour une manifestation voisine, sont un phénomène rare, mais de haute valeur doctrinale.

IV. — Les critiques de la spécificité du tuberculin-test se résument dans la « polysensibilisation » des tuberculeux. De nombreuses substances protéiques peuvent donner des réactions de type tu-

berculinique avec accentuation : asthme, rhumatisme, ou autres syndromes accusés par les malades.

- V. — L'étude de sujets témoins, la réaction locale de retour, où la tuberculine est seule capable de reproduire la réaction locale à l'endroit de la première injection, plaident en faveur de la spécificité de son action. Celle-ci est démontrée surtout par les réactions syndromiques inattendues où le premier déclenchement de nos syndromes ne peut être produit par une protéine quelconque et ne dépend que « d'une sensibilisation spécifique » à la tuberculine.
- VI. — Nos observations concernent des sujets résistant à l'éclosion d'une tuberculose évolutive. Ce sont des « hyperallergiques », mais par l'allergie ou l'anaphylaxie, on ne peut qu'expliquer l'allure générale de courte durée avec fièvre, des réactions syndromiques, sans rendre compte des faits biologiques que l'injection de tuberculine met en branle.
- VII. — Ces désordres biologiques ne sont pas dûs à une mobilisation pauci-bacillaire, ni sans doute à celle de l'ultravirus, dont le rôle semble de jour en jour se minimiser.
- VIII. — Il faut plutôt invoquer des phénomènes de dispersion toxinique. L'introduction nouvelle de tuberculine congestionne ou remanie les foyers tuberculeux anciens, ganglio-pulmonaires le plus souvent, d'où émanent, à cette occasion, des toxines, des poisons bacillaires. Certains organes, lésés, peut-être pour la première fois à la pé-

riode secondaire, ont réagi aux décharges antérieures de toxines presque continues dans la vie du tuberculeux, par la constitution d'une tuberculose à distance, allergique, d'une tuberculose atypique. Leur « sensibilisation » spécifique à ces toxines est révélée par la nouvelle décharge due au tuberculin-test ; c'est la réaction syndromique.

D'autres organes lésés à un moindre degré par les agressions toxiques, n'ont pas traduit cliniquement leur atteinte, mais vont l'extérioriser transitoirement, lors d'une inondation toxinique plus importante, après injection de tuberculine. Ainsi, s'expliquent les réactions syndromiques inattendues.

Il existe des preuves cliniques, chimiques et expérimentales de l'existence de ses « toxines bacillaires » qui peuvent se dégager, même après la mort des bacilles.

On en arrive à une conception des tuberculoses atypiques voisine de celles des « réactions secondes », de Ravaut.

La réaction locale de retour, est l'image extérieure et visible de cette théorie. Ici, l'imprégnation de tuberculine a été faite artificiellement au lieu d'être constituée lentement par l'organisme.

IX. — Les indications du tuberculin-test sont les cas où l'on soupçonne l'origine tuberculeuse d'un syndrome par la clinique ou les antécédents, en écartant soigneusement ceux où la tuberculose peut encore être évolutive.

X. — La théorie « toxinique » développée explique l'action de la tuberculinothérapie. En dehors de la congestion déjà favorable à la guérison par des afflux leucocytaires répétés, elle provoque des décharges toxiques, désensibilisantes par leur répétition. Ne voyons-nous pas la réaction locale de retour, s'éteindre définitivement après plusieurs injections ?

Il faut éviter des doses de tuberculine trop rapprochées, qui amènent un syndrome toxémique continu et progressif, et le combattre même en créant un vésicatoire à demeure.

BIBLIOGRAPHIE

- AGUILAR et SMIRNOF. — Rapports de l'asthme et de la tuberculose. (*La Semana Medical*, Buenos-Aires, n° 2254, 25 mars 1937.)
- ALBERT. — Réactions focales dans la tuberculose pulmonaire. (*Zeitschrift für Tuberkulose*, T. XLVI, f. 4, 1926, p. 262-270.)
- ALD'HUY. — Asthme et tuberculose. (Thèse, Paris, 1935.)
- P. AMEUILLE et CH. KUDELSKI. — Problèmes des tuberculoses abortives. (*Presse Médicale*, 1936, 1580-1583.)
- P. AMEUILLE, A. SAENZ et G. CANETTI. — Tuberculose abortive et infection tuberculeuse. (*Presse Médicale*, 1940, 584-589.)
- BAIZE. — Valeur de la cuti-réaction tuberculinique. (*La Médecine Internationale*, n° 2, février 1938, p. 37-45.)
- A. BAUDOIN. — Les cortico-pleurites intriquées. (Thèse, Paris, 1938.)
- BERG. — Considérations sur la valeur des injections sous-cutanées de tuberculine faites dans un but diagnostique. (*Wiener medizinische Wochenschrift*, n° 27, 30 juin 1928, p. 865-872.)
- BERGER. — Contribution au syndrome de la tuberculine. (*Wiener Klinische Wochenschrift*, mai 1937, t. 50 n° 20, p. 687.)
- BERGERON. — A propos de la communication de Vacacoulis. (*Société des études scientifiques de l'œuvre de la tuberculose*, 14 février 1931, p. 552.)
- BEZANÇON et A. JACQUELIN. — Polyarthrite d'allure rhumastimale avec iritis chez un tuberculeux pulmonaire. Hypersensibilité extrême du sujet à la tuberculine. *Société Médicale des Hôpitaux*, séance du 20 avril 1928, t. I, p. 624.)
- BEZANÇON, E. BERNARD, OUMANSKY et GAUCHER. — Sur un cas de tuberculose articulaire subaiguë. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 8 mai 1931, t. I, p. 742.)

- BEZANÇON, M.-P. WEIL, J. DELARUE et OUMANSKY. — un cas de polyarthrite chronique tuberculeuse avec hypersensibilité considérable à la tuberculine. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 15 mai 1931, t. I, p. 281.)
- BEZANÇON, de GENNES, E. BERNARD et OUMANSKY. — Polysynovite et polysérite tuberculeuses. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 5 février 1932, t. I, p. 186.)
- BOQUET. — Sur le mécanisme des réactions allergiques du derme à la tuberculine. (*Société de Biologie*, 9 mai 1931.)
- BOQUET. — *Encyclopédie médico-chirurgicale*, tome IV (syphilis, tuberculose, cancer.)
- A. BOUYEYRON. — Méthode pour amplifier les cuti-réactions à la tuberculine et pour prévenir les réactions tuberculiniques à distance. (*Revue de la Tuberculose*, n° 6, juin 1932, p. 603.)
- R. BURNAND. — Les syndromes d'imprégnation tuberculeuse. Masson, 1938.)
- CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. (Masson, éditeur, 1936.)
- G. CANETTI. — Les réinfections tuberculeuses latentes du poumon. (Thèse, Paris 1939, Vigot, éditeur.)
- G. CAUSSADE et R. AMSLER. — Asthme et tuberculose. Etude des diverses modalités de cette association. (*Revue de Médecine*, n° 7, 7 juillet 1935.)
- G. CAUSSADE et R. AMSLER. — Y a-t-il parfois une liaison entre l'asthme et la tuberculose ? (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 22 mai 1936.)
- CEVEY. — Pour guérir les tuberculeux, 1930.
- CEVEY. — Les résultats éloignés de la tuberculinothérapie. (*Revue de la Tuberculose*, 9 avril 1932.)
- G. de CHANALEILLES. — Les données fournies par le laboratoire dans le diagnostic de la nature tuberculeuse d'un rhumatisme. (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1932, p. 241.)
- A. CORNET. — Asthme et tuberculose. Essais de tuberculinothérapie dans l'asthme. (Thèse, Paris 1941, Arnette, éditeur.)
- F. CORELLI. — Le phénomène de la réactivation histaminique des manifestations allergiques cutanées et viscérales. (*Il policlinico, Sez. Medica*, t. 44, n° 10, octobre 1937, p. 491-501.)
- COSTE. — Réflexions sur le rhumatisme tuberculeux. (*Revue du rhumatisme*, août 1944.)
- CUMMINS. — La signification de l'intradermo-réaction à la tuberculine. (*The British Medical Journal*, n° 3.555, 23 février 1929.)
- DARIER. — *Précis de dermatologie*, 4^e édition, Masson.

- DICKEY. — La surface de réaction de l'intradermo-réaction tuberculique. Sa valeur diagnostique. (*The American Journal of diseases of children*, décembre 1929.)
- DIETRICH et KLOPSTOCK. — Hypersensibilité à la tuberculine et anaphylaxie. (*Klinische Wochenschrift*, t. 11, n° 17, 23 avril 1923.)
- A. DUFOURT. — *Traité de phthisiologie clinique*. Vigot, éditeur, 1944.
- L. DUVERNAY. — Qu'est-ce que la tuberculose inflammatoire ? (*Journal de Médecine de Lyon*, avril 1934.)
- EROCK LAUGR. — La sensibilité à la tuberculine rapportée à des facteurs spécifiques et non spécifiques. (*Zeitschrift für Tuberkulose*, t. XL, p. 241, 1924.)
- FLANDIN, RABEAU et Mlle UCKRANICZYCK. — Les tests tuberculiques en dermatologie. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 3 juin 1938, p. 1012-1015.)
- FOURESTIER et DESSEIGNE. — Tuberculinothérapie seule ou associée à la chimiothérapie dans la cure des polyarthrites rhumatismales chroniques. (*Gazette des Hôpitaux*, 2 septembre 1936, p. 1317.)
- GERNEZ. — Anergie tuberculinique provoquée expérimentalement chez l'homme par l'hyperthermie. (*Société d'Etudes scientifiques pour la tuberculose*, 12 janvier 1935, p. 339.)
- GERNEZ et MARCHANDISE. — Action de certains facteurs non spécifiques sur l'intensité de la cuti-réaction tuberculinique. (*Société de Biologie*, 1935, n° 10.)
- GIRBAL. — L'asthme tuberculeux. (*Paris Médical*, n° 17, 27 avril 1935.)
- GIRBAL. — Asthme et rhumatisme. L'asthme rhumatismal. (*Revue du rhumatisme*, n° 2, février 1936.)
- GRIFFITHS. — La tuberculine est-elle spécifique ? (*British Medical Journal*, 7 mai 1927.)
- GUILLERY. — Modifications tuberculino toxiques, surtout dans le foie. (*Munchener Medizinische Wochenschrift*, n° 25, 19 juin 1931, p. 1069.)
- GUILLERY. — La signification du poison tuberculeux d'Anderson pour l'étude de l'ophtalmie sympathique et des autres affections tuberculotoxiques. (*Giornale di Bacteriologica et Immunologia*, CVII, n° 4, avril 1932.)
- HAUSEN. — La valeur de l'adjonction d'adrénaline à la tuberculine dans l'épreuve de Von Pirquet. (*Acta Tuberculosea Scandinavica*, 1937, t. 11, n° 2, p. 130.)
- J. HEURTAULT. — Le tuberculinisme. (*Homéopathie moderne*, n° 6, 15 mars 1938.)
- HOFFMANN. — Réaction fébrile et réaction locale après emploi de l'épreuve tuberculinique de Pirquet. (*Zeitschrift für Tuberkulose*, t. XLI, n° 6, septembre 1931.)

- A. JACQUELIN. — Directives en pratiques médicales. Terrains et tendances morbides. (1 volume, Masson, 1935.)
- A. JACQUELIN. — Les tuberculoses atypiques. (1 volume, Masson, 1939.)
- A. JACQUELIN. — Sur le type morphologique de résistance à la tuberculose. (*Presse Médicale*, 24 septembre 1930.)
- A. JACQUELIN. — Sur le diagnostic des asthmes tuberculeux. (*Cliniques et Laboratoires*, 20 mai 1939.)
- A. JACQUELIN. — Une médication de drainage et de leucocythérapie, le cautère. (*Le Mouvement homéopathique*, avril 1938.)
- JACQUELIN et J. TURIAT. — Bronchites cosinophiliques et bronchites puriformes aseptiques. L'eczéma des bronches. (*Bulletin Médical*, 7 novembre 1932.)
- JACQUELIN et TURIAT. — Asthme et hypersensibilité tuberculinique. (*Le Bulletin Médical*, 28 décembre 1935.)
- A. JACQUELIN, J. TURIAT et Mlle ROLTEE. — La tuberculine. Test. (*Paris Médical*, 20 avril 1940, n° 205.)
- JACQUELIN et TURIAT. — Première apparition de l'asthme à la suite d'injections de tuberculine. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 30 juin 1944, p. 274-278.)
- JACQUELIN et TURIAT. — Les tuberculoses atypiques, réactions secondaires, essais pathogéniques. (*Paris Médical*, 31 décembre 1945.)
- JACQUELIN, TURIAT et CARLOTTI. — Le diagnostic et le traitement du rhumatisme tuberculeux par la tuberculine. (*Revue du rhumatisme*, juin et juillet 1944.)
- JACQUELIN, TURIAT et DURAND. — Les tuberculoses oculaires dans le cadre des tuberculoses atypiques. Tests tuberculiniques. Tuberculinothérapie. (*Annales oculistiques*, novembre 1945, t. 178, n° 11.)
- JACQUELIN, TURIAT et BAUDOIN. — Asthme, états diasthésiques et tuberculoses atténuées. Contribution à l'étude des hypersensibilités tuberculiniques. (*La semaine des Hôpitaux de Paris*, 15 juin 1935.)
- JACQUELIN, TURIAT, BAUDOIN et Mme CAENS. — Rhino-trachéo-bronchique et tuberculose atypique. (*Presse Médicale*, 31 décembre 1938, p. 1939.)
- JACQUELIN, A. CORNET et P. VILLANOVA. — De quelques incidents de la tuberculinothérapie et de leur signification. (*Presse Médicale*, 16 août 1941.)
- JACQUELIN, P. JOLY et ALDHUY. — Asthme et tuberculose. (*Bulletin Médical*, 11 mai 1935.)
- JAUSION, CALOP et CARLIER. — L'intradermo-réaction à la glucidine tuberculeuse à propos du rhumatisme bacillaire. (*Revue Rhumatisme*, août 1944.)

- H. KOCH. — Le diagnostic par la tuberculine. (*Wiener Klinische Wochenschrift*, t. LIV, n° 22, 29 mai 1931.)
- KOURILSKY et OUG-SIAM-GWAN. — Réactions cutanées allergiques et réactions humorales chez les tuberculeux. (*Société d'Etudes scientifiques sur la tuberculose*, séance du 13 février 1937.)
- J. LACAPERE. — Rhumatisme et tuberculose. (*Revue Rhumatisme*, août 1944.)
- LOWEINSTEIN. — Le diagnostic de la tuberculose est-il lié à une réaction tissulaire ? (*Zeitschrift für Tuberkulose*, août 1934, t. 61.)
- MILIAN. — Nature tuberculeuse du pityriasis rubra pilaris. (*Société de dermatologie et de syphiligraphie*, 6 décembre 1906, p. 562.)
- MILIAN. — Nature du lichen plan. (*Société de dermatologie et syphiligraphie*, 12 janvier 1933, p. 114.)
- MORAX, DESCHAMPS et ARDOUIN. — Remarques diagnostiques et thérapeutiques sur la tuberculose oculaire. A propos de 30 observations. (*Annales oculistiques*, t. 178, n° 11, novembre 1945.)
- NEBEL. — Symptomatologie de l'injection de tuberculine. (*Homéopathie moderne*, 1^{er} novembre 1932, p. 493.)
- OLSHAUSEN. — Les conceptions récentes au sujet de la tuberculine et du développement de la tuberculose pulmonaire. (*Zentralblatt für innere Medizin*, t. XLIX, n° 15, 21 avril 1928.)
- PAISSEAU, VALTIS, EL KAZEM. — Sur certaines anomalies des réactions tuberculiniques. (*Presse Médicale*, n° 13, 12 février 1938.)
- PAUTRIER et Mlle BRUCKMANN. — Lichen scrofulosorum coexistant avec un mal de Pott, des arthrites bacillaires, une kératite bilatérale avec iritis et de nombreuses adénopathies. (*Bulletin de la Société Française de Dermatologie*, 21 novembre 1937, p. 2148.)
- M. PERRAULT. — Notes sur la pratique des réactions cutanées tuberculiniques. (*Progrès Médical*, n° 40, octobre 1938.)
- PEYER. — La sensibilité à la tuberculine dans les affections rhumatoïdes. (*Wiener Medizinische Wochenschrift*, n° 40, 29 septembre 1938.)
- PLATONOV. — Le rôle des hormones dans l'allergie. (*Revue de la Tuberculose*, 5^e série, juillet 1935, p. 797.)
- DE POTER. — Sur les propriétés antigènes et réactionnelles de la tuberculine. Réactions tuberculiniques in vivo et in vitro. (*Revue Belge de la Tuberculose*, n° 1, 1928.)
- R. PRADELLE. — Contribution à l'étude des syndromes hépatiques. Manifestations de tuberculose atypique. (Thèse, Paris 1942, Le Français, éditeur.)
- PUCHULU. — L'épreuve de la tuberculine dans le diagnostic des arthropathies tuberculeuses. (*Revue Sud-Américaine de médecine et de chirurgie*, t. 11, n° 1, janvier 1931.)

- RATHERY et DOUBROW. — Rhumatisme hyperergique chez un tuberculeux pulmonaire. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 12 janvier 1934.)
- J. REILLY, E. RIVALLIA, A. COMPAGNON, E. FRIEDMAN, H.-C. PHAN. — Le rôle du système nerveux végétatif dans les réactions d'hypersensibilité. (*Annales de Médecine*, t. 39, n° 2, février 1936.)
- J. REINERT. — Traitement du lichen plan par la tuberculine. Discussion de son étiologie tuberculeuse. (Thèse, Paris, 1938.)
- REITTER et LOWENSTEIN. — Les rapports pathogéniques du rhumatisme articulaire aigu avec la bacillaire tuberculeuse. (*Wiener Klinische Wochenschrift*, t. XLV, n° 10, 4 mars 1932.)
- Paul RENAULT. — Trois cas de tuberculose cutanée réactivée et aggravée par une cuti-réaction. (*Société médico-chirurgicale des hôpitaux libres*, 3 mai 1938.)
- ROLDAN, OTERO et MALO. — Etude des réactions hématiques consécutives à l'administration de la tuberculine. (*Archives de Médecine*, Madrid, 15 février 1936.)
- RONDOIN. — La nature de la réaction à la tuberculine. (*Die Tuberkulose*, t. IX, n° 7, 10 juillet 1929.)
- ROTEE S. — Le tuberculin-test. Etude critique de sa valeur diagnostique. (Thèse, Paris, 1939, Vigot, éditeur.)
- SELTZER. — La valeur de la tuberculine pour le diagnostic et le traitement de la tuberculose. (*Deutsch Med. Wochenschrift*, n° 16, avril 1927, p. 682.)
- J. SORGO. — L'action des corps protéiniques et leur relation avec le traitement général de la tuberculose. (*Medizinische Klinik C.* XXI, nos 2, 3, 4, 11, 18, 28 janvier 1925.)
- Mme SPITZER. — Lichen plan et mal de Pott. (*Annales de la Société Française de Dermatologie*, 13 février 1936, p. 431.)
- TERRIEN. — *Précis d'ophtalmologie*, Baillière, 1924.
- F. TISSOT. — Tuberculino-réactions négatives et calcifications hilaires. (*Paris Médical*, 25 juin 1938, p. 542.)
- TIXIER. — Les réactions tuberculiniqes. (*Journal de Médecine de Paris*, n° 38, 27 septembre 1938.)
- J.-Cl. TORREL. — Le diagnostic clinique du rhumatisme tuberculeux. (Thèse, Paris, 1936.)
- TROISIERS et MONNEROT-DUMAINE. — Les limites de la spécificité de la cuti-réaction tuberculinique. (*Revue de la Tuberculose*, n° 4, avril 1930, t. 21, p. 425.)
- VALTIS. — Réflexion sur la valeur des cuti-réactions négatives à la tuberculine. (*Revue de la Tuberculose d'Athènes*, novembre 1937.)

- VALTIS, G. VACACOULIS et JOANNIDES. — Un cas de sensibilité anormale à la tuberculine chez une malade tuberculeuse. (*Section d'études scientifiques sur la tuberculose*, 14 février 1931, t. 12.)
- VANNIER. — Les réactions tuberculiniques, signes cliniques. (*Homéopathie Française*, janvier 1925.)
- VANNIER. — La thérapeutique des tuberculiniques. (*Homéopathie Française*, avril 1938.)
- P. VILLANOVA. — Parentés morbides et terrains diathésiques de l'asthme. Le rôle de la tuberculose. Dédutions pathogéniques et thérapeutiques. (Thèse, Paris, 1941, Foulon, éditeur.)
- J.-Albert WEIL. — Les poisons du bacille tuberculeux et les réactions cellulaires et humorales dans la tuberculose. (1 volume, Baillière, éditeur, 1931.)
- J.-Albert WEIL. — Rapport entre l'allergie et l'immunité dans la tuberculose. (*Paris Médical*, 11 février 1933.)
- J.-Albert WEIL. — Les phénomènes d'allergie non spécifique dans la tuberculose. (*France Médicale*, avril 1946.)
- WEIL-HALLE. — Les réactions tuberculiniques et leurs enseignements chez l'enfant. (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1^{er} février 1937.)
- WEISSENBACH. — A propos du rhumatisme tuberculeux. (*Revue du Rhumatisme*, août 1944.)
- WEISSENBACH, F. FRANCON, L. PERLES et J. MARTINEAU. — Quelques critiques biologiques d'application pratique pour le diagnostic étiologique du rhumatisme chronique progressif tuberculeux. (*Le Progrès Médical*, 25 juin 1932, p. 1133.)

